

Управление делами Президента РФ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия»

«ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ И МЕСТО ЛАЕННЕКА В ЛЕЧЕНИИ»

Учебно-методическое пособие (издание второе, дополненное)
для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов,
преподавателей высших учебных заведений

Москва 2017 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия
Управление делами Президента РФ

Рекомендованно в печать решением»
Ученого совета ФГБУ ДПО
«Центральная государственная
медицинская академия»
Управления делами Президента РФ
Протокол № 6 от 24.11.2016 г.

«Утверждаю»

Ректор ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Р.Ф.



Е.В. Есин

«__» _____ 2017 г .

«ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ И МЕСТО ЛАЕННЕКА В ЛЕЧЕНИИ»

(учебно-методическое пособие для врачей общей практики и гастроэнтерологов)

Составители:

Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Максимов В.А., Лазебник Л.Б.,
Сайфутдинов Р.Г., Пальцев А.И., Елизаветина Г.А., Диброва Е.А.,
Громова О.А., Топчий Т.Б.

Москва 2017 г.

УДК 616.36-08

ББК 54.13

П-20

Редактор – О.Н. Минушкин

«ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ И МЕСТО ЛАЕННЕКА В ЛЕЧЕНИИ»

(учебно-методическое пособие для врачей общей практики и гастроэнтерологов)

ISBN 978-5-9500484-0-4

Данное пособие содержит материал по основным заболеваниям печени в симптомном и синдромном изложении. Рассматривает этапы диагностики, используя, метод дифференциальной диагностики. В пособии представлены современные классификации гепатопротекторов, в том числе и классификация О.Н. Минушкина и Л.В. Масловского – которые помогают и облегчают выбор гепатопротектора. Приводятся результаты использования наименее известного в РФ препарата Лаеннек, но обладающего выраженными свойствами протектировать гепатоцит; даны различные схемы лечения, в том числе и поддерживающего. Авторы надеются, что пособие поможет докторам использовать наиболее эффективный на сегодняшний день гепатопротектор.

Рецензенты:

- зав. кафедрой гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, д.м.н., проф. Лоранская И.Д.;
- зав. отделением гастроэнтерологии ЦКБ УД Президента РФ, д.м.н., проф. Иванников И.О.

ISBN 978-5-9500484-0-4

Москва 2017 г.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 2 млрд. человек, страдающих заболеваниями печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируются от 500 000 до 1 000 000 новых случаев этих заболеваний.

Болезни печени разнообразны по этиологии и патогенезу, для их лечения используются лекарственные средства с разным механизмом действия. При выборе препарата врач должен учитывать мишень, на которую необходимо воздействовать, чтобы повлиять на течение болезни, свести к минимуму ее неблагоприятные последствия и компенсировать вызванные ею функциональные нарушения. В идеале лечение должно быть направлено на орган-мишень, т.е. воздействовать на механизмы, лежащие в основе той или иной патологии печени.

Хотя препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, известны давно, они по-прежнему мало изучены, а их применение вызывает споры. Одна из причин тому – разнообразие механизмов действия гепатопротекторов. Они обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, препятствуют развитию фиброза, влияют на процессы метаболизма в печени.

В анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств гепатопротекторы отнесены к коду А05ВА (препараты для лечения заболеваний печени). В настоящем пособии мы обсудим механизмы действия и область применения препарата Лаеннек – гепатопротектора последнего поколения. Кроме того мы рассмотрим современные классификации гепатопротекторов, критически проанализируем их и рассмотрим собственную классификацию, помогающую выбрать препарат, определить дозировку, длительность лечения.

Гепатопротекторы – это группа препаратов, которые защищают печень от повреждающего воздействия экзогенных и эндогенных факторов, препятствуя повреждению клеточных мембран гепатоцитов и стимулируя регенераторные процессы. В конечном счете эти препараты способствуют восстановлению морфологии и функции гепатоцитов и печени в целом.

В настоящем пособии будет рассмотрен Лаеннек лекарственный препарат, который присутствует в России более 14 лет.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ

Печень — один из самых крупных органов (ее вес достигает 1300-1800 г). Она расположена в правом верхнем квадранте живота и состоит из двух долей — правой и левой; выделяют также квадратную и хвостатую доли, которые принято относить к правой доле.

Анатомо-функциональная структура печени основана на строении внутрипеченочных кровеносных сосудов и желчных протоков. В печени различают пять секторов и восемь сегментов. Основная структурная единица печени — печеночная долька (рисунок 1, 2); она имеет вид шестиугольника, в центре которого расположена центральная вена, собирающая оттекающую от печени кровь. По углам шестиугольника располагаются портальные тракты, образованные разветвлениями воротной вены, печеночной артерии, желчными протоками, лимфатическими сосудами и нервами. Портальные тракты не относятся ни к одной из долек, т. к. расположены по углам шестиугольника. Каждый портальный тракт окружен тремя дольками, которые отделены друг от друга прослойками соединительной ткани.

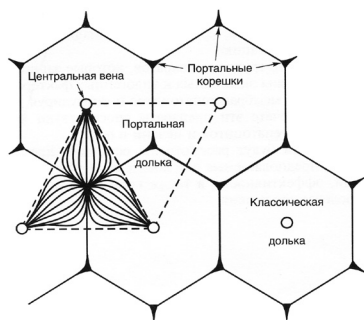


Рисунок 1. Дольковое строение печени

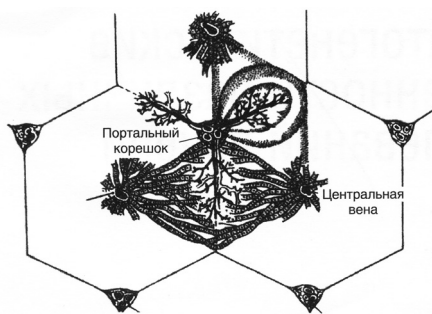


Рисунок 2. Ацинарное строение печени.
А. М. Раппорт, 1973.

Гепатоциты, расположенные в разных областях печеночной дольки, различаются по функциям. Так, гепатоциты периферической зоны осуществляют накопление различных веществ, участвуют в метаболизме билирубина, экскреции в желчь других эндо- и экзогенных веществ. Эта гетерогенность определяет характер патологических изменений, на основании которых мы судим о преобладании того или иного типа поражения печени. Между печеночными балками расположены синусоиды — капилляры, несущие кровь в центральную вену. В стенке этих капилляров обнаруживаются эндотелиальные клетки,

звездчатые ретикулоэндотелиоциты (клетки Купфера), клетки Ито и ямочные клетки. Эти клетки различаются по функциям и участвуют в разных процессах (дезинтоксикации, иммунной защите, фиброгенезе), фиксируемых на основании биохимических и иммуногистохимических реакций. Желчевыводящая система представлена сложными разветвлениями желчных ходов (от междольковых до долевых и общего печеночного, который, соединяясь с пузырьным, образует общий желчный проток, открывающийся в просвет двенадцатиперстной кишки). Ее начальным элементом служат межклеточные желчные каналы, которые образуют широко анастомозирующую разветвленную сеть.

Печень играет центральную роль в химическом гомеостазе: в ней создается общий резервуар веществ и энергии, используемых в ходе белкового, жирового, углеводного и энергетического метаболизма. Кроме того, в печени происходят: обмен билирубина, синтез желчи, обезвреживание токсичных веществ.

Все эти процессы обеспечиваются за счет разнообразных химических реакций — связывания, окисления, гидролиза, конъюгации, метилирования и др.

Полноценная работа печени позволяет поддерживать гомеостаз, обеспечивающий нормальное функционирование организма в целом.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СИНДРОМЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

- *Диспепсический синдром*: снижение аппетита, тошнота, иногда рвота, тяжесть в эпигастрии, отрыжка, непереносимость жирной пищи, вздутие живота, расстройство стула.
- *Астеновегетативный синдром*: слабость, раздражительность, бессонница, снижение работоспособности, головная боль, кардиалгия, желудочно-кишечные расстройства.
- *Местные симптомы*: чувство тяжести, давления, ноющая боль в правом подреберье, гепатомегалия.
- *Желтуха и другие проявления холестаза* развиваются как при гепатитах, так и при других заболеваниях печени. Ведущее значение в патогенезе паренхиматозной желтухи принадлежит нарушению целостности или повышению проницаемости мембран гепатоцитов с выходом билирубина сначала в синусоиды, а затем и в кровеносное русло. При этом страдают все звенья обмена билирубина — захват, глюкуронизация и экскреция. Может измениться окраска кала и мочи.
- *Портальная гипертензия* — повышение давления в бассейне портальной вены. Клинические симптомы: расширение портальных трактов, развитие коллатералей, асцит, спленоmegалия.
- *Спленомегалия* — как системная реакция ретикулоэндотелиальной ткани при остром гепатите или как признак портальной гипертензии.
- *Гиперспленизм* — увеличение размеров селезенки с усилением ее функции; проявляется цитопенией.
- *Асцит* — накопление жидкости в брюшной полости. В патогенезе асцита участвуют: портальная гипертензия, усиленное лимфообразование, гипоальбуминемия, вторичный гиперальдостеронизм.
- *Психоневрологические нарушения*: снижение памяти, сонливость, поведенческие расстройства как следствие сброса токсических продуктов через портальные коллатерали, минуя печень.
- *Нарушение метаболической функции печени*: гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, расстройства электролитного обмена и др.
- *Гепаторенальный синдром* — снижение функции почек за счет уменьшения их кровоснабжения и изменения активности эндогенных вазоактивных систем.

В основе этого синдрома лежит вазоконстрикция, ведущая к снижению клубочковой фильтрации.

- *Геморрагический синдром*: кровотечения, кровоизлияния, геморрагическая сыпь, ДВС-синдром.
- *Эндокринные нарушения*: гинекомастия, снижение полового влечения и потенции, атрофия яичек, изменение характера оволосения и др.
- *Печеночная (желчная) колика*.
- *Лихорадка*.
- *Иммунные нарушения*, как правило, свидетельствующие об активности патологического процесса: лимфаденопатия, полиартрит, миалгии, фиброзирующий альвеолит, миокардит и др.

Перечисленные выше синдромы позволяют заподозрить патологию печени, составить рациональный план обследования, помогают провести дифференциальную диагностику. В тех случаях, когда диагноз уже установлен, появление или усиление этих синдромов позволяет уточнить стадию болезни и может потребовать изменения характера лечения или коррекции дозы препарата.

СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

Гепатопротекторы известны уже около 50 лет, однако общепринятой классификации их до сих пор не существует. Требования к идеальному гепатопротектору были выдвинуты R. Preisig еще в 1970 г. Это:

- Достаточно полная абсорбция.
- Наличие эффекта первого прохождения через печень.
- Выраженная способность связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование.
- Уменьшение воспаления.
- Подавление фиброгенеза.
- Стимуляция репаративных процессов в печени.
- Интенсивный кишечно-печеночный кругооборот.
- Отсутствие токсичности.
- Влияние на патогенез заболевания.

За это время количество гепатопротекторов увеличилось в 8–10 раз, однако, до сих пор сведения о клинической эффективности этих препаратов при различных заболеваниях печени противоречивы. Имеющиеся в наличии классификации не помогают выбрать препарат в соответствии с характером и стадией болезни. Так, наиболее распространенная в настоящее время классификация гепатопротекторов основана на происхождении и химическом составе препаратов. Согласно этой классификации, выделяют следующие группы гепатопротекторов:

1. препараты растительного происхождения;
2. препараты животного происхождения;
3. эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
4. аминокислоты и их производные;
5. витамины, витаминоподобные препараты и антиоксиданты,
6. прочие препараты.

Эта классификация достаточно ограничена и не помогает в выборе препарата. Шагом вперед, с нашей точки зрения, является классификация, предложенная С.В. Оковитым с соавт. в 2010 г. Согласно классификации авторы выделяют:

1. препараты растительного происхождения:
 - а) содержащие флавоноиды расторопши;
 - б) содержащие флавоноиды других растений;

2. препараты животного происхождения;
3. препараты, содержащие ЭФЛ;
4. препараты с преимущественным детоксикационным действием:
 - a) с прямым детоксикационным действием;
 - b) уменьшающие образование эндогенных токсинов;
 - c) активирующие образование эндогенных детоксикантов;
 - d) ускоряющие метаболизм токсинов;
5. препараты разных групп.

В этой классификации в отдельную группу выделены препараты с детоксикационным действием, что облегчает выбор при токсических формах поражения печени.

Чтобы помочь практикующему врачу в выборе гепатопротектора, мы предложили свою классификацию, основанную на преобладании того или иного клинического синдрома. При этом отдельные препараты попали одновременно в разные классификационные группы. Однако с точки зрения клинической практики это не является ограничением данной классификации, а скорее — ее достоинством, т.к. помогает выбрать наиболее адекватный препарат.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОТЕКТОРОВ (О. Н. МИНУШКИН, Л. В. МАСЛОВСКИЙ, А. А. БУКШУК, 2012 Г.)

1. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени (Эссенциале форте, Лаеннек).
2. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома холестаза:
 - a) препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан и др.);
 - b) препараты, содержащие S-аденозилметионин (Гептрал).
3. Препараты с преимущественно детоксикационным действием:
 - a) применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации (Метадоксил, Ропрен);
 - b) применяющиеся при других формах токсического поражения печени, в том числе при лекарственном поражении (Урсосан, Лаеннек);
 - c) содержащие флавоноиды расторопши (Гепабене, Легалон, Карсил);
 - d) содержащие флавоноиды других растений (Хофитол).
4. Препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени:
 - a) препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан);
 - b) препараты, содержащие флавоноиды расторопши (Карсил);
 - c) препараты группы полипrenoлов (Ропрен).
 - d) препараты гидролизата плаценты человека (Лаеннек)
5. Препараты с предположительной противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита С):
 - a) препараты, содержащие флавоноиды расторопши (Силибин, Силимарин – экспериментальные данные);
 - b) препараты, способствующие переходу вируса в латентное состояние и стимулирующие синтез интерферона (Лаеннек, Урсосан).
6. Препараты стимулирующие регенерацию гепатоцитов и модулирующие иммунный ответ (Лаеннек).
7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на центральную и периферическую нервную систему (Метадоксил, Ропрен).

Мы надеемся, что представленная классификация окажется полезной и послужит основой для дальнейшего совершенствования.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЛАЕННЕК

Фармакотерапевтическая группа: Гепатопротекторное и иммуномодулирующее средство.

Код АТХ: А05ВА, L03

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Описание: прозрачная жидкость от светло-желтого до коричневого цвета с характерным запахом.

Состав: 2 мл раствора для инъекций содержат в качестве активного вещества 112 мг гидролизата плаценты человека.

Методом иммуноферментного анализа в препарате определены низкомолекулярные регуляторные пептиды:

- фактора роста гепатоцитов;
- эпидермального фактора роста;
- фактора роста фибробластов;
- фактора роста колоний;
- инсулиноподобного фактора роста;
- трансформирующего фактора роста;
- фактора роста эндотелия сосудов;
- дегидроэпиандростерона;
- лептина;
- Интерлейкины 1-6,8,10, 12;
- Эритропоэтин;
- Интерферон γ ;
- Нуклеозиды, нуклеотиды;
- Витамины: В1, В5, В6, В12, С, К, А, Е;
- Микроэлементы и макроэлементы: N, P, C, S, Na, Mg, Ca, K, Zn, Br, Si, Fe, Mn, Sc, Se, Cr, V, Cu, Li, B, Co;
- Аминокислоты: треонин, серин, пролин, глицин, аланин, метионин, лейцин, изолейцин, валин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин, таурин, аспарагин, глутамин, цистеин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Биологически активные вещества, находящиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, снижают отложение липидов и холестерина в печеночных клет-

ках, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен вещества в печени, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени.

Лаеннек проявляет иммуномодулирующие свойства за счет способности стимулировать гуморальный иммунитет и повышать функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров. Увеличивает бактерицидную активность лейкоцитов периферической крови, проявляющуюся в их способности уничтожать захваченный возбудитель. Цитокины, входящие в состав препарата, активизируют метаболическую и надзорную функции клеток.

В результате комплексного действия компонентов, входящих в состав препарата Лаеннек можно выделить следующие эффекты:

1. Стимулирует регенерацию печени
2. Обладает липотропной активностью (уменьшает общее содержание липидов и холестерина в печени)
3. Влияет на тканевое дыхание (за счет повышения активности дегидрогеназы янтарной кислоты).
4. Замедляет развитие фиброза.
5. Оказывает противовоспалительное действие (подавляет активность СОХ-1 и СОХ-2 (человеческой циклооксигеназы – 1 и 2) при хроническом воспалении – через снижение выработки PGE2).

Форма выпуска и упаковка. Раствор для инъекций по 2 мл в ампулах темного стекла. По 10 или 50 ампул в картонных пачках вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения. При температуре 18-25°C в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Препарат применяется в комплексной терапии следующих заболеваний:

- в виде монотерапии при хронических заболеваниях печени: стеатогепатитах (алкогольной, метаболической и смешанной этиологии)
- хронический рецидивирующий герпес, атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения (в том числе, осложненный)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

При хронических заболеваниях печени: стеатогепатитах (алкогольной, метаболической и смешанной этиологии):

Внутримышечно: по 2 мл в сутки (112 мг гидролизата плаценты). В зависимости от тяжести заболевания частота инъекций может быть увеличена до 2-3 раз (6 ампул) в сутки;

Внутривенное капельное введение: 10 мл (560 мг гидролизата плаценты) препарата (5 ампул) растворяют в 250-500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводят через локтевую вену в течение 1,5-2 часов. Инъекции проводят ежедневно. Курс лечения 2-3 недели.

При хроническом рецидивирующем герпесе и atopическом дерматите:

Внутривенное капельное введение: 10 мл (560 мг гидролизата плаценты) препарата (5 ампул) растворяют в 250-500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводят через локтевую вену в течение 1,5-2 часов. Инъекции проводят 3 раза в неделю с интервалом в 2 дня. Курс лечения 10 инъекций.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Отмечалось у 3,7% больных в виде: болезненности в месте инъекции – 2,56%, аллергические реакции (покраснение, зуд кожи) – 0,37%, онемение в месте инъекции – 0,37%.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:

Возможны аллергические реакции

ПЕРЕДОЗИРОВКА:

В настоящее время о случаях передозировки Лаеннека не сообщалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ:

При смешивании Лаеннека с другими препаратами, являющимися сильными основаниями (рН выше 8.5), в результате фармацевтического взаимодействия его активность снижается.

Сведения о каких-либо других клинически значимых взаимодействиях Лаеннека до настоящего времени отсутствуют.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Гиперчувствительность, детский возраст, беременность, период лактации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК

Экспериментальные исследования, характеризующие безопасность препарата Лаеннек были проведены на кафедре биологии Университета Киушу, Фауока, Япония.

1. На мышах и крысах оценены токсические эффекты доз препарата в 10-100 раз превосходящие допущенные дозы использования у человека. Токсические эффекты не были подтверждены, в том числе и по факту гибели животных;
2. На крысах – было показано, наличие митогенной активности в отношении зрелых гепатоцитов и различных эпителиальных клеток.
3. На моделях сердце-сосуды лягушки – влияния на работу сердца не оказывает; и не влияет на процессы электровозбудимости и не вызывает расстройства ритма. Эффекты спазма сосудов не зарегистрированы.

Экспериментальные исследования были неоднократно повторены. Какие-либо эффекты, ограничивающие использование препарата Лаеннек установлены не были.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И МЕТОДИКИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

ЯПОНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Исследования были проведены под эгидой кафедры терапии японского медицинского Университета, в которых участвовало 15 ведущих научных и лечебных учреждений Японии.

Объектами двойного слепого плацебо контролируемого исследования стали 124 больных хроническим гепатитом и циррозом печени. Препарат вводили внутривенно 2 мл 1 раз в день. В качестве плацебо был использован физиологический раствор. Из исследования исключались лица с опухолями, заболеваниями осложненного течения, требующим активного фармакологического воздействия. Исследования и оценка проводились исходно, через 2,4,6,8 недель лечения.

Переносимость: только у одного больного зафиксирован зуд в месте инъекций.

Общее заключение: лечение препаратом Лаеннек (по динамике АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) оценено как заметное положительное с нарастанием эффекта по времени использования. Терапия препаратом Лаеннек ускоряет восстановление структуры печени, повышает общий тонус организма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

1. Изучение эффективности препарата Лаеннек у больных с хроническим стеатогепатитом алкогольной и неалкогольной этиологии (клиника гастроэнтерологии УНМЦ УД Президента РФ зав. профессор Минушкин О.Н., и кафедра гастроэнтерологии ЦНУ МО зав. проф. Калинин А.В.).

Патология: хронический стеатогепатит у больных алкогольной и неалкогольной жировой дистрофией — 70 больных (40 — алкогольного генеза, 30 — с ожирением и сахарным диабетом 2 типа). Мужчин — 38, женщин — 32, возраст от 18 до 60 лет. Условием включения больных в исследование было: повышение уровня биохимических показателей в 2 и более раза.

Лечение препаратом Лаеннек проводили в виде монотерапии. Препарат вводили в/венно 4 мл на 500 мл физ. р-ра, ежедневно на протяжении 14 дней. (1-й центр — пациенты с неалкогольным стеатогепатитом, 2-ой центр — с алкогольным стеатогепатитом). Динамика биохимических показателей исходно и на фоне лечения приведена в таблицах 1 и 2.

Табл. № 1. Динамика биохимических показателей до и после лечения препаратом Лаеннек

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАт (МЕ)	7-40	59,8±9,7	40,6±8,0
2	АсАТ (МЕ)	11-37	39,7±9,9	35,3±8,6
3	ГГТП (МЕ)	11-50	129,5±10,3	74,9±6,4*
4	ЩФ (МЕ)	100-290	84,3±5,3	85,0±4,2
5	Билирубин (моль/л)	До 21	12,3±0,9	10,3±0,6
6	Холестерин (мг/л)	120-200	264,7±25,7	201,0±12,8

* $p < 0,05$

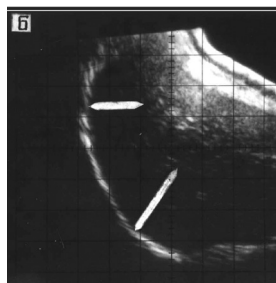
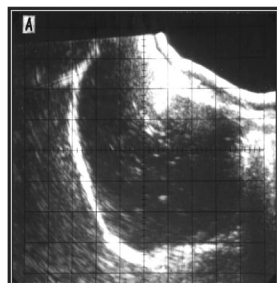
Табл. № 2. Динамика биохимических показателей до и после лечения препаратом Лаеннек

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАт (МЕ)	7-40	123,9±89,4	55,9±23,7*
2	АсАТ (МЕ)	11-37	108,7±78,8	42,7±26,6*
3	ГГТП (МЕ)	11-50	180±68,3	67,1±15,5*
4	ЩФ (МЕ)	100-290	220,3±10,7	162,6±9,6
5	Билирубин (ммоль/л)	До 21	18,0±6,1	15,2±2,6
6	Холестерин (ммоль/л)	3,9-5,2	5,5±1,0	5,3±0,6

* $p < 0,05$

Как видно из представленных данных за период лечения отмечена четкая положительная динамика синдрома цитолиза и нормализация холестаза. Степень жировой дистрофии (по данным УЗИ, методика с выключением автоматического усиления сигнала и изменением «столба затухания») — см. рис. 3.

Рисунок 3. УЗИ при хроническом стеатогепатите (жировой дистрофии печени).



А — продольный срез печени по среднеключичной линии (масштаб 1:2), выполненный в режиме усиления эхосигналов по глубине.

Б — тот же срез, выполненный в отключенном режиме усиления (стрелками показан «столб затухания» эхо-сигналов и линия диафрагмы).

«Столб затухания» эхосигнала (исходно 18 мм), уменьшился в среднем до 9 мм, изменилась эхо-структура печени (с уменьшением в структуре «светлых» тонов), зафиксирована также динамика жалоб, которые носили преимущественно ассоциированный характер, который за период лечения купирован полностью у больных с алкогольным стеатогепатитом и сохранились у 6% больных неалкогольным стеатогепатитом в виде симптомов кишечной диспепсии.

В целом эффективность препарата Лаеннек у больных с хроническими стеатогепатитами была оценена как хорошая и отличная — 94% (полное или почти полное купирование симптоматики и биохимического симптомокомплекса). Препарат хорошо переносился, побочных эффектов зарегистрировано не было.

2. Изучение эффективности препарата Лаеннек у разных групп больных.

а) Первую группу составили 50 больных хроническим гепатитом С у которых противовирусное лечение: пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином в принятых дозах демонстрировали резистентность. Мужчин было 45, женщин — 5, средний возраст — 35 лет (от 18 до 45 лет), продолжительность заболевания от 3 до 6 лет.

Противовирусное лечение получали в течение 6 месяцев, при этом элиминации вируса и нормализации трансаминаз не наступило, хотя у половины больных фиксировалось уменьшение вирусной нагрузки. Для преодоления резистентности противовирусного лечения и учитывая иммуномодулирующий эффект препарата Лаеннек было решено ввести его в комплекс лечения. Лаеннек вводился в/мышечно по 2 мл, 3 раза в неделю на протяжении 3-х месяцев. За этот период вирус перестал определяться и нормализовались трансаминазы. Общая продолжительность противовирусного лечения составила 12-14 месяцев. Больные в последующем были прослежены в течение года. При этом сохранилась стойкая ремиссия.

б) Вторую группу составили 50 больных страдавших хроническим гепатитом С, которым проводилась противовирусная терапия комбинацией интерферона с рибавирином. Возраст больных от 20 до 40 лет, активность гепатита — умеренная.

Проводимое лечение сопровождалось высокой лихорадкой после введения интерферона, выраженной мышечной слабостью и гематологическими изменениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), выраженность которых явилась основанием либо к уменьшению доз противовирусных препаратов, либо к прекращению лечения. Учитывая, что Лаеннек, кроме фактора роста гепатоцитов, содержит и фактор роста колоний, было решено использовать его для купирования (преодоления) гематологических осложнений.

Лаеннек вводился внутривенно капельно по 4 мл на введение. В качестве «раствора введения» использована 5 глюкоза 500 мл, вводили 2 раза в неделю. На курс использовано 10 введений. Максимально быстро (за 2 недели) купиро-

вана мышечная слабость за счет преодоления рабдомиолиза (нормализовался уровень КФК). Это же привело к купированию лихорадки. К концу курса введения (5 недель) стабилизировались показатели крови, что позволило продолжить противовирусное лечение.

Приведенные выше клинические ситуации не являются редкостью и всегда стоит один и тот же вопрос — как преодолеть резистентность терапии и осложнения противовирусного лечения? Приведенные данные позволили использовать препарат Лаеннек исходя из того, что в РФ в институте иммунологии (2008 г.) был установлен иммуномодулирующий эффект препарата Лаеннек за счет усиления активности макрофагов и реакции бласттрансформации лимфоцитов.

У пациентов с гематологическими осложнениями (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) был использован эффект «колониеобразующего фактора» стимуляция лейко и тромбоцитопоэза, а в случаях с анемией — фактор эритропоэза — стимулирующий эритропоэз. Таким образом, осложнения противовирусного лечения были преодолены и лечение продолжено.

с) Третью группу составили 55 больных, страдавших хроническим гепатитом в стадии цирроза печени (50 — алкогольной этиологии, 4 — смешанной (алкогольной + вирусной) и 1 больной — неуточненной этиологии). Возраст больных от 31 до 68 лет (средний $52,4 \pm 3,8$ лет); м-30, ж-25.

Все больные имели железо- или В12-дефицитную анемию, неоднократно получали либо препараты железа, либо витамин В12 с фолиевой кислотой без заметного эффекта. Анемию легкой степени тяжести (Hb 120-100 г/л) имели 38 больных, средней степени тяжести (Hb 100-80 г/л) — 17 больных. Учитывая, что в состав Лаеннека входит эритропоэтин решено было продолжить лечение препаратами железа (фенюльс) и витамином В12 (по 1 капс x 2 раза в сутки в течение месяца и по 500 гамм №10 в мышечно соответственно) — на фоне введения препарата Лаеннек по 4 мл в/венно капельно на 200 мл 5% глюкозы через день. Ретикулоцитарный криз зафиксирован через 10 дней у 48 больных и у 7 больных через 3 недели. Нормализация уровня гемоглобина у 46 больных наступила в течение 1,5 месяца, у 9 больных — в течение 3-х месяцев. Одновременно с этим нормализовался уровень аланиновой и уменьшился в 1,5 раза уровень аспарагиновой аминотрансферазы, в 2,5 раза снизился уровень билирубина.

Таким образом, исследование препарата Лаеннек у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза печени и имеющих резистентные формы анемии позволяет преодолеть резистентность к факторам анемии (железу и витамину В₁₂), с одновременным протективным эффектом по основному заболеванию (циррозу). По отношению к хроническому гепатиту была показана возмож-

ность поддерживать процесс в минимальной активности. При сочетанном применении препарата Лаеннек и противовирусного лечения, также показана возможность воздействия препарата на процесс фиброза, вплоть до его обратного развития (на ранних стадиях).

3. Использование препарата Лаеннек в терапии лекарственных гепатитов, на фоне лечения хронического описторхоза (проф. А.И. Пальцев, Новосибирск).

Обследованы 17 пациентов в возрасте от 45 до 78 лет, с неалкогольной жировой болезнью печени НАЖБП и вирусным гепатитом С в сочетании с описторхозом. В лечении, наряду с традиционной терапией, использовался гидролизат плаценты человека Лаеннек по 2 мл в/м № 20.

На фоне терапии препаратом Лаеннек число эритроцитов увеличилось с $2,9 \pm 0,5$ до $3,7 \pm 0,5 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин с $102 \pm 5,3$ до $134 \pm 2,4$ г/л, существенно улучшились показатели белкового обмена — уровень альбуминов повысился с $38,4 \pm 1,2$ до $46,3 \pm 2,7$ г/л, снизились показатели цитолиза с $132,4 \pm 65,7$ е/л до $52,1 \pm 12,4$ е/л, АСТ соответственно с $139,2 \pm 59,9$ е/л до $61,2 \pm 14,6$ е/л, ЩФ с $282 \pm 11,3$ е/л до $230 \pm 15,7$ е/л, ГГТ с $87,5 \pm 28,1$ до $47,5 \pm 9,4$ е/л.

У 64% больных происходило улучшение психоэмоционального состояния и сна по сравнению с показателями до лечения. Улучшение общего состояния при проведении терапии с применением препарата Лаеннек, у пациентов с лекарственными препаратами, вызванные противогельминтными препаратами, отмечалось у 65,4%.

При динамическом исследовании, на фоне приёма Лаеннек, у больных НАЖБП, отмечалась нормализация размеров печени и селезёнки более чем у 70% пациентов, нормализация эхогенности по сравнению с почками у 63,6%, большая чёткость сосудистого рисунка у 54,5%. Побочных эффектов на фоне приема препарата зарегистрировано не было.

СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ (СУТВЕРЖДЕНЫ XVI СЪЕЗДОМ НОГР 2016 Г.)

Диагноз	Методика	Продолжительность курса
Острый вирусный гепатит	В/в капельно 10,0 мл, на 250 мл физ. р-ра. 2 раз в неделю № 10. Далее в/м по 4 мл, 2 раза в неделю № 20.	Уменьшение тяжести течения — 1-3 мес. Предотвращение хронизации процесса — до 6 мес
Хронический вирусный гепатит В или С. Токсические проявления противовирусной терапии.	2,0 в/м, 3 раза в неделю. Для преодоления осложнений на стандартную терапию (лихорадка, мышечная слабость и гепатологические осложнения) 4,0 мл в/в 2 раза в неделю № 10 в качестве раствора введения использовать 5% глюкозы 500 мл.	3-6 мес.
Алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени при переходе в стеатогепатит (возможна монотерапия)	4,0 мл в/в 250 мл физ. р-ра, либо при невозможности внутривенного введения — внутримышечно по 4,0 мл через день, курс 20 введений. Между курсами назначается поддерживающая терапия: 1 раз в 10 дней по 6,0 мл.	От 3 до 7 мес. Курсы проводят в зависимости от тяжести процесса, не менее 2 раз в год
Фиброз печени	в/м 4,0 мл, ежедневно	Не менее 1,5 мес., зависит от степени выраженности фиброза
Цирроз печени	4,0 мл на 250 мл физ. р-ра в/в (стационар) ежедневно, в случаях, невозможности внутривенного введения (асцит), 4,0 мл в/м через день (амбулаторно)	3-6 мес.
Гемохроматоз печени (средство выбора или в составе комплексной терапии)	4,0 мл в/в на 200 мл раствора глюкозы или физиологического раствора, 2-3 раза в неделю	От 1,5 до 3 мес.
Постхолецистэктомический синдром (в составе комбинированной терапии у больных с патологией печени)	в/м 4,0 мл, через день,	2 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К РАЗДЕЛУ

Представленные данные показали высокую эффективность гепатопротектора Лаеннек в лечении больных с разными формами хронического гепатита (стеатогепатит алкогольный и неалкогольный). По данным литературы, возможно лечение и вирусных гепатитов В и С (японские исследования), при чем как в виде монотерапии, так и комплексном лечении. В остром периоде гепатита В, С может быть предпринята попытка преодолеть хронизацию процесса (изменить тяжесть течения в более легкую форму).

По отношению к хроническому гепатиту показана возможность поддержать процесс в минимальной активности. При сочетании применения препарата Лаеннек и противовирусного лечения показана возможность купирования процесса фиброза, с уменьшением его стадии, вплоть до полного излечения.

Представленные данные убедительно доказали возможность преодоления резистентности противовирусного лечения хронических гепатитов В и С, гематологических осложнений противовирусного лечения и таких осложнений как высокая лихорадка и мышечная слабость.

Являясь печеночным протектором и имея в своем составе эритропозгин, Лаеннек позволяет преодолеть резистентность лечения дефицитных форм анемий у больных хроническими гепатитами с исходом в цирроз печени. Эти стороны препарата Лаеннек заметно расширяют показания к его использованию в гастроэнтерологической и терапевтической практике.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лаеннек — гепатопротектор, который на Российском фармакологическом рынке используется с 2003 г. Этот период достаточен для того чтобы почувствовать и оценить его эффективность. Преимуществом препарата Лаеннек является то, что он оказывает метаболический эффект на печеночную клетку, восстанавливая не только ее структуру, но и функцию. Эффективно влияет на мембрану гепатоцита восстанавливая ее целостность, проницаемость и функциональную активность. Эти качества препарата позволяют использовать Лаеннек при острых и хронических гепатитах (при острых процессах — препарат позволяет уменьшить тяжесть процесса и переход его в хронический; предупредить развитие лекарственных форм гепатита). При хронических гепатитах (этиологических разных) позволяет добиться уменьшения активности процесса и стабилизировать клиническую ситуацию в целом. В стадии цирроза печени препарат Лаеннек позволяет остановить и уменьшить активность фиброзобразования.

Заключая методическое пособие по препарату Лаеннек следует признать, что на Российском фармацевтическом рынке имеется печеночный протектор, который активно помогает восстанавливать клетку печени, уменьшать количество осложнений фармакотерапии и преодолевать резистентность к противовирусному лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., Федоров С.М., Глазачев О.С., Судаков К.В. «Индивидуальные изменения деятельности сердца на однотипные физические воздействия у лиц с различным тономусом вегетативной нервной системы» // Вестник РАМН — 2007г., №3. с.39-43.
2. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., Глазачев О.С., Судаков К.В. «Вегетативный статус у пациентов с синдромом хронической усталости: эффекты акупунктурного введения препарата «Лаеннек» // Кремлевская медицина. — 2008 г. — № 4. с. 94-96.
3. Минушкин О.Н., Каримова И.Я., Васильев А.П., Квасова В.В., Дубовая Т.К. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени // Гастроэнтерология. С-П.-№ 188, 2009 г., с.2-3.
4. Клиническое применение препарата «Лаеннек». Сб. мат. конгресса «Человек и лекарство», 2009г., с.178.
5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Возможности использования «Лаеннека» у больных хроническим гепатитом С резистентных к противовирусному лечению. // Материалы IX Съезда гастроэнтерологов, 2-5 марта — Москва, 2009 г. — с.135.
6. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. Новый печеночный протектор «Лаеннек» — первые результаты клинического использования.// Материалы 15 международной специальной выставка «Аптека», — журнал Аптека, —2008г., — с. 54.
7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. и др. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени.// Эффективная фармакотерапия. — № 1.-2008 г. — с.30-34.
8. Минушкин О.Н., Диброва Е.А., Каримова И.Я., Федоров с.м., Масловский Л.В. «Лаеннек» — новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии. // Кремлевская медицина. — № 2. — 2007 г. — с. 65-67.
9. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. и др. «Лаеннек» — опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваниях печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — № 2. 2005 г. — с.27-30.
10. Минушкин О.Н. и др «Препарат Лаеннек в гастроэнтерологической практике» Эффективная Фармакотерапия № 3, 2014 г. — с. 18-24.
11. Минушкин О.Н. «Гепатопротекторы». Москва 2014 г. — с. 53.
12. Пальцев А.И. и др «Гепатозащитная роль гидролизата плаценты лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени» Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, выпуск 135, № 11 2016 г. — 94-99.
13. Рекомендации НОГР по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 136, №12 2016 г. — с. 75-77.



**Эксклюзивный дистрибутор
Лаеннек в России и странах СНГ –
Медицинская Корпорация RHANA**

125009, г. Москва,
Леонтьевский пер., д. 2а, стр. 1
+7 (495) 609 98 01
+7 (495) 609 98 03
www.laennec.ru, www.rhanaopt.ru
E-mail: mail@rhanaopt.ru