Лаеннек — лекарственный препарат на основе гидролизата плаценты человека

Лекарственные средства с полимодальным действием всегда привлекали повышенное внимание клиницистов. Препарат Лаеннек (Japan Bioproducts Industry Co., Япония) зарегистрирован в Российской Федерации в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора, однако клинические исследования, проведенные как за рубежом, так и в нашей стране, свидетельствуют об успешности применения этого препарата в восстановительной медицине и дерматологии. Основу препарата составляет гидролизат плаценты человека, содержащий пептидные компоненты с молекулярной массой от 2 до 100 кДа.

В составе Лаеннека содержатся факторы роста (GF): инсулиноподобный (IGF), гепатоцитов (HGF), фибробластов (FGF), эпидермальный (EGF), фактор роста нервов (NGF), фактор роста колоний гранулоцитов (G–CSF) и макрофагов (M-GSF), трансформирующий фактор роста клеток B1 (TGF B1), факторы роста PDGF- BB, VEGF, фактор некроза опухолей (TNF-α), а также интерлейкины ИЛ-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, -10, -12, эритропоэтин, интерферон-γ (ИНФ-γ), лептин, дегидроэпиандростерон, низкомолекулярные пептиды, нуклеиновые кислоты, органические кислоты, нуклеозиды, 18 аминокислот, гликозаминогликаны (глюкуроновая и гиалуроновая кислоты, хондроитинсульфат), витамины PP, C, D и группы B.

Цитокины, входящие в состав Лаеннека, активизируют метаболизм здоровых клеток, стимулируют обменные процессы, усиливают митогенную активность лимфоцитов (T-, B- и NK-клеток), обеспечивают резорбцию избыточной соединительной ткани (эффект, установленный в отношении печени) и таким образом предотвращают развитие фиброза. Нуклеиновые и органические кислоты, нуклеозиды усиливают синтез белка. Содержащиеся в плацентарном экстракте витамины обеспечивают антиоксидантное и восстанавливающее действие препарата. Эпидермальный фактор роста (EGF) стимулирует обновление и размножение эпителиальных клеток, нормализует функцию меланоцитов; фактор роста фибробластов (FGF), активизирует выработку коллагена и эластина. Инсулиноподобный фактор роста (IGF) способствует нормализации уровня гормона роста. Фактор роста гепатоцитов (HGF) играет большую роль в восстановлении клеток печени за счет стимуляции регенерации с помощью механизмов пролиферации клеток и синтеза ДНК гепатоцитов, уменьшения цитолитической активности ферментов (АсАт, АлАт, ЩФ).

Последние исследования связаны с изучением иммуномодулирующей активности препарата.

Гуморальная иммунорегуляторная сеть кожи (к обоснованию использования препарата Лаеннек)

Александр Ярилин

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клеточной иммунологии ФГБУ «Института Иммунологии ФМБА России»

Для понимания механизма терапевтического и профилактического действия этого препарата при кожных заболеваниях, связанных с нарушением иммунитета, необходимо рассмотреть роль гуморальных факторов в физиологии и патологии кожи.

Кожа как барьер. Иммуноциты кожи

Кожа представляет собой барьер, отделяющий внутреннюю среду организма от внешней среды. Условно можно выделить две составляющие этого барьера — механическую, образованную многослойным плоским ороговевающим эпителием (эпидермисом), и функциональную, которая образована элементами иммунной системы. Иммунная система кожи включает клеточные элементы, локализующиеся в эпидермисе и дерме, а также выделяемые ими гуморальные факторы (цитокины, ростовые факторы, гормоны).

Иммуноциты дермы по своему составу близки к спектру клеток лимфоидных органов и включают разнообразные клетки системы иммунитета — врожденного (ма-

крофаги, дендритные, тучные клетки, эозинофилы и т.д.) и адаптивного (все разновидности лимфоцитов). Представительство иммунной системы в эпидермальном слое более ограниченное и специализированое: здесь присутствуют дендритные клетки (преимущественно клетки Лангерганса), а также Т-лимфоциты — γδТ-клетки и две разновидности αβТ-клеток — CD4+ Т-хелперы и CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты. Оба типа αβТ-лимфоцитов представлены клетками памяти или эффекторными лимфоцитами. В условиях активации (при повреждении, инфицировании и т.д.) некоторые важные признаки иммуноцитов приобретают эпителиальные клетки — кератиноциты, во многом приближаясь по свойствам к макрофагам.

Клетки кожи в отсутствие повреждения и активных иммунных процессов

В условиях покоя (т.е. в отсутствие повреждения и внедрения патогенов) активность всех клеточных компонентов кожи низкая и ее механическая функция является доминирующей. На минимальном уровне происходит синтез кератиноцитами ИЛ-1α и его накопление в клетках без секреции. Несколько более активно продуцируются пептидные факторы — ростовые и бактерицидные. Кератиноциты секретируют антимикробные пептиды — дефензины α и β. В покое эти клетки секретируют аутокринные ростовые факторы (EGF), а также трмбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста (TGFβ), в норме ответственный за фиброгенез и сдерживающий различные проявления активности клеток. Пептидные ростовые факторы (кератиноцитов и инсулиноподобный), важные для поддержания жизнеспособности кератиноцитов, продуцируют γδТ-клетки. Другими источниками ростовых пептидных факторов служат меланоциты и клетки Меркеля, локализующиеся в базальном слое эпидермиса. Все эти ростовые факторы необходимы для сохранения жизнеспособности и самоподдержания пула эпителиальных клеток.

Участие кожи в иммунных процессах. Первая линия защиты

Участие кожи в иммунных процессах в самой общей форме можно представить следующим образом: повреждение кожи и поступление в нее патогенов регистрируется макрофагами (в определенной степени также тучными клетками) дермы, которые активируются и секретируют провоспалительные цитокины, в свою очередь, активирующие клетки эндотелия сосудов, что обеспечивает приток к месту поражения лейкоцитов крови. Мигрирующие лейкоциты (прежде всего нейтрофилы и моноциты) осуществляют фагоцитоз и другие защитные реакции. Кератиноциты несут на своей поверхности толл-подобные рецепторы (TL-рецепторы), что позволяет им распознавать потенциальные патогены и реагировать на них активацией. В еще большей степени их активации способствуют провоспалительные цитокины, выделяемые макрофагами. К этой группе цитокинов относятся интерлейкины (ИЛ-1α, β, -6, -17, -18, фактор некроза опухоли — ФНОα), интерферон-γ (ИФН-γ), α- и β-хемокины. Провоспалительные цитокины воспроизводят большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции. Их основные эффекты: расширение сосудов, усиление экспрессии молекул адгезии, стимуляция миелопоэза, активация миелоидных клеток, стимуляция фагоцитарной активности, усиление образования активных форм кислорода и оксида; они обладают также прокоагулянтной активностью.

Активированные кератиноциты сами начинают секретировать цитокины и фагоцитировать патогены. Вклад кератиноцитов в защиту от патогенов в значительной степени обусловлен выделением ими антимикробных пептидов, в первую очередь, дефензинов. К клеткам первой линии защиты относятся также γδТ-клетки, хотя детально их эффекторные функции еще не выяснены. Известно, что они играют роль регуляторных клеток, сдерживая избыточные реакции макрофагов и лимфоцитов.

Дальнейшее развитие событий

Параллельно реакциям первой линии защиты, осуществляемым клетками врожденного иммунитета, развивается иммунный ответ, являющийся уже результатом активности клеток адаптивного иммунитета — лимфоцитов. Однако включение адаптивного иммунитета осуществляется в результате активации клеток врожденного иммунитета — дендритных клеток (только они могут стимулировать наивные Т-клетки), в коже — клеток Лангерганса. Эта функция клеток Лангерганса осуществляется благодаря их эмиграции из эпидермиса (под влиянием цитокинов — ФНОα и ГМ-КСФ) и поступлению с током лимфы в региональные лимфатические узлы, где они представляют антиген Т-лимфоцитам. За этим следует пролиферация Т-клеток и их дифференцировка в эффекторные Т-клетки (цитотоксические $CD8^+$ Т-лимфоциты, Т-хелперы трех основных типов —

Th1, Th2, Th17), а также активация В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазматические клетки, секретирующие антитела. При первичном иммунном ответе все эти события осуществляются в региональных лимфатических узлах, откуда эффекторные клетки направляются в барьерные ткани, включая кожу, особенно в очаги воспаления. Мигрировавшие лимфоциты осуществляют в пораженных участках кожи свои защитные функции: цитолиз инфицированных клеток, стимуляция бактерицидной активности фагоцитов, выработка антител и т.д.

Параллельно с эффекторными клетками в ходе первичного иммунного ответа формируются клетки памяти, которые мигрируют также преимущественно в барьерные ткани, в том числе в кожу. Именно Т-клетки памяти проникают в эпидермис и формируют содержащиеся в нем субпопуляции αβТ-клеток. При повторном поступлении антигена, к которому специфичны эти клетки, события иммунного ответа (вторичного) развиваются по-иному. Т-клетки памяти могут быть активированы при презентации им антигена не только дендритными клетками, но и макрофагами и В-лимфоцитами. Допускается даже, что презентировать антиген клеткам памяти могут активированные эпителиальные клетки. Поэтому при вторичном ответе отпадает необходимость в миграции клеток Лангерганса в региональные лимфатические узлы, и перечисленные выше защитные эффекторные реакции могут осуществляться на месте, в частности, в пораженном участке кожи.

Иммунопатология кожи

Кожа нередко становится ареной иммунопатологических процессов. Основой иммунопатологии являются неадекватные по направленности (против собственных антигенов организма) или интенсивности (гиперчувствительность) иммунные процессы, как правило, реализуемые в условиях дисбаланса нормальных иммунных механизмов. Так, существует ряд аутоиммунных заболеваний, реализуемых в коже. Наиболее известным среди них является псориаз. Вследствие срыва аутотолерантности иммунный ответ развивается против эндогенных антигенов, вероятно, локализующихся в эпидермисе. Ответ развивается по типу иммунного воспаления с преобладанием активности Th17-клеток и усилением секреции ИЛ-23, ИЛ-22, а также провоспалительных цитокинов в очагах поражения. Нарушение баланса пролиферации и апоптоза эпителиальных клеток приводит к гиперкератинизации. Сумма этих изменений обусловливает локальную симптоматику псориаза. К аутоиммунным процессам в коже относят также витилиго, кожные проявления системной склеродермии и системной красной волчанки и ряд более редких заболеваний.

На локальном усилении иммунного воспаления с преобладанием активности Th1-клеток и макрофагов основана гиперчувствительность замедленного типа, которая часто реализуется в коже. Она может быть вызвана сенсибилизацией к микробным антигенам (классический пример — туберкулиновая реакция) или к низкомолекулярным гаптенам (контактный дерматит). Т-клеточные поражения кожи являются компонентом реакции «трансплантат против хозяина».

Кожа часто является основным местом реализации острых (крапивница) и хронических (атопический дерматит) аллергических процессов немедленного типа. Их основой является преобладание дифференцировки Т-хелперов в направлении клеток Th2-типа. Проявления немедленной аллергии представляют собой реакцию на выброс тучными клетками гистамина и других активных субстанций под влиянием связывания аллергена с IgE-антителами, предварительно фиксировавшимися на поверхности тучных клеток. Непосредственный ответ на гистамин состоит в реакции эндотелия сосудов, гладких мышц (прежде всего в бронхах) и нервных окончаний. Позже тучные клетки и Th2-клетки начинают секретировать цитокины (ИЛ-4, -5, -13), которые привлекают эозинофилы и другие лейкоциты. Эозинофилы, выделяющие цитотоксические факторы, обусловливают повреждение ткани в отложенную фазу немедленной гиперчувствительности. Цитокины, особенно ИЛ-13, обусловливают ряд дополнительных изменений в тканях, в частности ремоделирование эпителия. Нередко в результате присоединяющейся инфекции в пораженных очагах кожи происходит переключение на Th1-зависимые процессы (типа контактного дерматита).

Роль гуморальных факторов в физиологии и иммунопатологии кожи

Исходя из вышесказанного, подытожим сведения о роли гуморальных факторов в функционировании эпидермиса. Начнем с пептидов — ростовых факторов, пептидных гормонов, регуляторных и бактерицидных пептидов.

Среди ростовых факторов, вырабатываемых клетками эпидермиса (табл. 1), должны быть названы факторы роста кератиноцитов KGF1 и KGF2, эпидермальный фактор роста EGF, инсулиноподобный ростовой фактор IRF-1, фактор роста фибробластов bFGF, фактор роста из

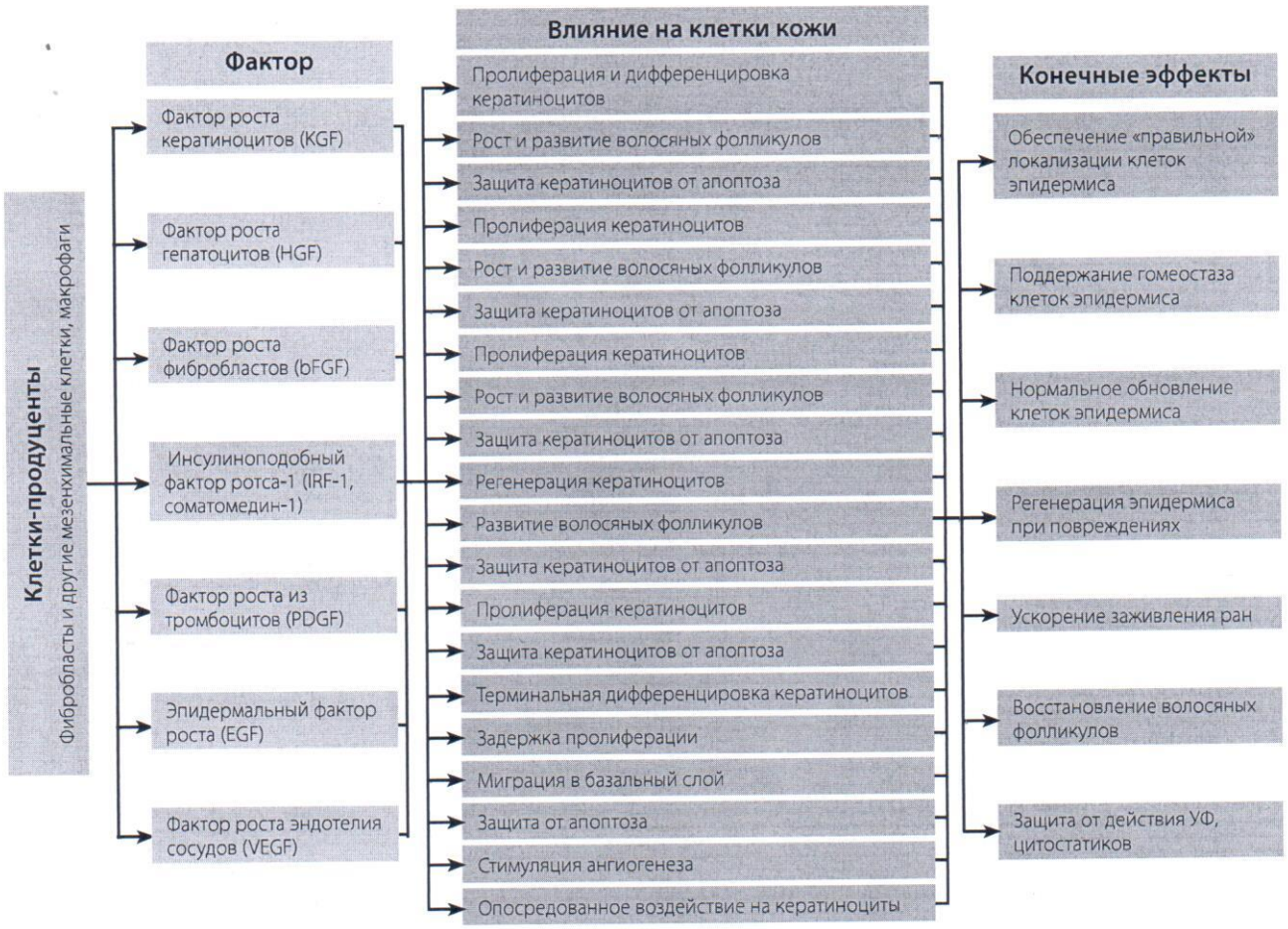

Рис. 1. Ростовые факторы в коже: источники и мишени

тромбоцитов PDGF, фактор роста сосудистого эндотелия VEGF. Эти факторы секретируются кератиноцитами, клетками Меркеля, меланоцитами, а также γδT-клетками даже в покоящемся состоянии. Набор этих факторов обеспечивает гомеостаз кожи, жизнеспособность кератиноцитов, их фоновую пролиферацию и антибактериальную активность. В условиях воспаления и мобилизации иммунной защиты выработка большинства этих факторов усиливается, и к ней подключаются клетки, которые не вырабатывают ростовые факторы в покое, например αβT-клетки и клетки Лангерганса (**рис. 1**).

Клетки кожи секретируют пептидные гормоны — адренокортикотропный гормон АКТГ и его релизинг-фактор AACRH, меланостимулирующий гормон МСГ, пролактин, а также нейропептиды (субстанция P, кальцитонин-ген-родственный пептид CGRP, вазоактивный интестинальный пептид VIP, нейропептид Y), натрийуретический фактор ANF, брадикинин, соматостатин, β-эндорфин и другие. Источником пептидных гормонов в эпидермисе являются кератиноциты, особенно активированные, клетки Лангерганса, Т-лимфоциты различных типов, в дерме — макрофаги, фибробласты, меланоциты, эндотелиальные клетки, а также клетки потовых желез и волосяных фолликулов. Нейропептиды вырабатываются в основном нейронами, в меньшей степени — собственно клетками кожи. Рецепторы для перечисленных факторов, а также для соматотропного гормона экспрессируются на кератиноцитах, меланоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах, клетках Лангерганса, макрофагах и Т-лимфоцитах.

Таким образом, практически весь ансамбль клеток эпидермиса и дермы вовлечен в функционирование пептидной сети — от выработки пептидов до ответа на них. Это подчеркивает преимущественно гомеостатическую и регуляторную роль факторов этой группы. Исключительно важной является роль пептидных факторов в процессах регенерации и заживления ран (это находится уже вне области нашего рассмотрения). Некоторым пептидным факторам (в частности TGFβ, МСГ, АКТГ) свойственно оказывать выраженное влияние на выработку цитокинов, что определяет их участие в иммунорегуляции процессов, реализуемых в коже. Наконец, дефензины (представленные в коже как α-, так и β-дефензинами, продуцируемыми макрофагами и кератиноцитами) выполняют эффектор-

ные иммунологические функции, т.е. непосредственно участвуют в иммунной защите в рамках врожденного иммунитета.

Обращаясь к рассмотрению цитокиновой сети кожи, вначале упомянем о хемокинах, вырабатываемых кератиноцитами и рядом других клеток кожи при воспалении и иммунном ответе. Их роль в реализации иммунных процессов в коже очень велика, поскольку они определяют миграцию в кожу αβТ-клеток — эффекторных и клеток памяти. Сведения о хемокинах кожи пока малочисленны.

Цитокиновая сеть кожи изучена более полно. Она имеет отношение не столько к гомеостазу клеток кожи, сколько к выполнению ими иммунологических функций. Клетки-продуценты цитокинов в коже отражены на рисунке 1. В эпидермисе цитокины образуют преимущественно αβТ-клетки, в дерме — макрофаги, однако их секретируют и многие другие клетки, включая клетки Лангерганса, γδТ-клетки и активированные кератиноциты. Уровень выработки цитокинов в «покоящейся» коже минимален. Он сводится к синтезу (но не секреции) ИЛ-1α кератиноцитами, минимальной продукции интерферона-α и колониестимулирующих факторов.

При повреждении и внедрении патогенов индуцируется выработка провоспалительных гормонов ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-18, колониестимулирующих факторов, хемокинов сначала макрофагами дермы, а затем кератиноцитами, эндотелиальными клетками и рядом других. Кератиноциты выбрасывают накопленный ими ИЛ-1α. В качестве противовеса этим факторам выступает TGFβ, проявляющий противовоспалительную активность. Провоспалительные цитокины участвуют в реакциях преимущественно врожденного иммунитета. Однако они (прежде всего фактор некроза опухолей) определяют выход клеток Лангерганса из эпидермиса и их последующее поступление в лимфу, что является пусковым событием, ведущим к включению адаптивного иммунного ответа.

В последующем спектр секретируемых в коже цитокинов определяется преобладающим направлением дифференцировки Т-хелперов. Особенно сильно это проявляется при иммунопатологии. При классическом иммунном воспалении, контролируемом Th1-клетками, преобладает выработка интерферона-γ (Th1-клетками) и ИЛ-12 (дендритными клетками); при Th17-зависимых аутоиммунных процессах Т-клетки вырабатывают интерлейкины ИЛ-17, -22 и -23 (последний цитокин в малых концентрациях способствует сохранению жизнеспособности кератиноцитов, а в высоких — индуцирует выработку ИЛ-22, обусловливающего повреждение клеток кожи). Наконец, при аллергопатологии преобладающим является синтез (не только Th2-лимфоцитами, но и тучными клетками) Th2-зависимых цитокинов — ИЛ-4, -5, -9 и -13.

В системе лимфоцитарных цитокинов, как и в случае про- и противовоспалительных цитокинов имеется система противовесов. В частности, Th1- и Th2-цитокины выступают в качестве взаимных антагонистов. Уже упоминавшийся TGFβ, а также ИЛ-10, продуцируемый разными Т-хелперами (преимущественно Th2-клетками), являются ингибиторами выработки любых цитокинов. Упомянем также взаимные влияния цитокинов не только на уровне реализации биологического действия, но и на уровне синтеза. В результате формируется картина тесно взаимосвязанных факторов, образующих сеть — местный «отдел» системной цитокиновой сети (**рис. 2**).

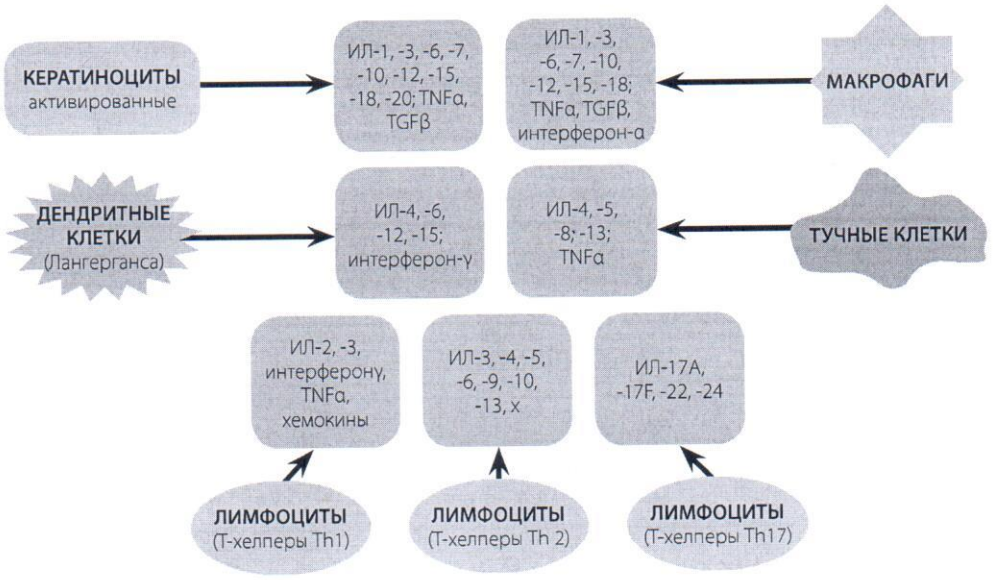

Рис. 2. Цитокиновая сеть кожи

Нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета приводят к повышению риска развития инфекционных процессов в коже, аллергических заболеваний, аутоиммунных процессов, болезней накопления. Регуляция иммунных процессов на уровне цитокиновой сети представляет собой актуальную терапевтическую стратегию.

Возрастные изменения клеток иммунной системы

При старении врожденный неспецифический иммунитет страдает в меньшей степени, чем адаптивный, антигенспецифический. Это обусловлено меньшей подверженностью возрастным изменениям основных эффекторов врожденного иммунитета — миелоидных клеток по сравнению с лимфоидными клетками, ответственными за адаптивный иммунитет.

Численность и фагоцитарная активность нейтрофилов с возрастом увеличивается, однако за счет ослабления процессов генерации активных форм кислорода и свободнорадикального окисления в этих клетках, наблюдается снижение внутриклеточной гибели патогенов, т.е. ослабление эффективности фагоцитоза. Образование свободных радикалов в иммуноцитах в значительной степени обусловлено действием цитокинов, выделяемый Т-клетками, прежде всего ИФН-γ. В экспериментальных исследования установлено, что моноциты старых животных слабее реагируют на стимулирующее действие интерферона-γ. Все это и приводит к ослаблению антибактериальной и тумороцидной активности макрофагов.

Способность макрофагов вырабатывать цитокины с возрастом, как правило, усиливается. Причем преобладают провоспалительные факторы — ИЛ-1 и -6, ФНОα. Макрофаги старых людей вырабатывают больше супрессорных факторов — трансформирующего фактора роста β и простагландина E_2.

Влияние старения на дендритные клетки можно оценить как угнетающее. Численность клеток Лангерганса уменьшается, ослабляется их миграция из кожи в лимфатические узлы, снижается их способность презентировать антиген Т-хелперам.

Абсолютная численность клеток в популяции В-лимфоцитов в циркулирующей крови с возрастом не уменьшается, а их относительное содержание может даже возрастать. Т-независимое антителообразование не ослабляется, а образование естественных аутоантител В1-клетками усиливается.

Содержание естественных киллеров (NK-клеток) в кровотоке с возрастом увеличивается, однако их активность ослабевает. Одновременно снижается секреция этими клетками цитокинов, включая ИФН-γ.

Обобщая вышесказанное, следует подчеркнуть, что возрастные изменения клеток иммунной системы, не относящихся с тимусзависимому звену, в принципе сходны: общая численность клеток не изменяется (за исключением дендритных клеток), тогда как их функциональная активность в той или иной степени снижается. В некоторых случаях эти процессы связаны с недостаточной выработкой цитокинов, например интерферона-γ.

Старение тимусзависимого отдела иммунной системы определяется, прежде всего, инволюцией самой вилочковой железы. «Иммунологические часы» связаны с эпителиальными клетками тимуса, которые претерпевают возрастные изменения раньше других. Следствием этого становятся разнообразные изменения Т-лимфоцитов: нарушается развитие клеток, формирование их антигенраспознающего репертуара. На периферии меняется структура популяции Т-клеток, снижается их способность к активации под влиянием антигенных и иных стимулов. Следствием этого становится недостаточность Т-клеточного звена иммунитета, проявляющаяся ослаблением защитных реакций. Проявление Т-клеточного иммунодефицита коррелирует с риском наступления смерти.

Реактивация тимуса, в том числе и с использованием стволовых клеток, открывает возможность коррекции возрастных нарушений иммунитета. Другое направление связано с проведением заместительной или регулирующей терапии с использованием гормонов тимуса или отдельных цитокинов. Таким образом, на повестку дня встает вопрос о возможности использования иммуномодулирующего препарата на основе факторов роста и ряда цитокинов для терапии заболеваний/состояний, связанных в том числе и с возрастным ослаблением иммунной системы.

Обобщая вышесказанное, следует подчеркнуть, что возрастные изменения клеток иммунной системы, не относящихся с тимусзависимому звену, в принципе сходны: общая численность клеток не изменяется (за исключением дендритных клеток), тогда как их функциональная активность в той или иной степени снижается. В некоторых случаях эти процессы связаны с недостаточной выработкой цитокинов, например интерферона-γ.

Таблица 2

АКТИВНЫЕ ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК	
Ростовые факторы	**Цитокины**
Факторы семейства FGF (фибробластные ростовые факторы), включая фактор роста кератиноцитов	Провоспалительные цитокины — ИЛ-1, -6, -8, ФНОα
EGF (эпидермальный ростовой фактор)	Противовоспалительные цитокины — ИЛ-10, TGFβ1
VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия); PDGF (фактор роста из тромбоцитов);	Факторы, определяющие дифференцировку и действие Th1 (ИЛ-12, ИФНγ) и Th2 (ИЛ-4, -5)
HGF (фактор роста гепатоцитов)	Гемопоэтические цитокины — ИЛ-3, хемокины
NGF (фактор роста нервов)	

Лаеннек как средство нормализации гуморальной регуляторной сети кожи

В составе препарата Лаеннек содержится комплекс ростовых факторов и цитокинов, определяемых в коже (эпидермисе и дерме) и участвующих в ее гомеостазе, обеспечивающих нормальное функционирование покоящихся и активированных клеток (**табл. 1**). Эти факторы и их роль в физиологии и патологии кожи рассмотрены выше. Присутствие в препарате факторов гуморальной регуляторной сети кожи служит основанием для апробации препарата с целью коррекции дерматологических нарушений, вызываемых патологическими процессами или обусловленных старением, а также с профилактической целью — для обеспечения нормального функционирования клеток кожи путем балансировки гуморальной регуляторной сети.

Среди активных факторов, входящих в состав препарата, имеются агенты с противоположным действием: про- и противоспалительные, способствующие дифференцировке оппозитных субпопуляций Т-клеток и т.д. По аналогии с действием других комплексных препаратов можно полагать, что действие тех или иных факторов, содержащихся в препарате Лаеннек, должно проявляться в ответ на «запрос», обусловленный конкретными нарушениями функционирования ансамбля клеток кожи при патологии. Таким образом, можно рассчитывать, что препарат Лаеннек окажется средством, нормализующим гуморальную регуляторную сеть кожи, а это залог ее нормального функционирования в качестве барьера и важной составляющей части иммунной системы организма.

Первый опыт применения применения препарата Лаеннек при атопическом дерматите

Елена Феденко

доктор медицинских наук, аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии», профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ИПК ФМБА России

Илана Каримова

доктор медицинских наук, дерматолог, профессор кафедры кожных болезней МГМСУ, врач высшей категории, ООО «Клиника RHANA»

Одним из перспективных для дерматологии и эстетической медицины препаратов, обладающих иммунотропным и дезинтоксикационным действием, является Лаеннек («Japan Bioproducts Industry Co., Ltd», Япония).

В проведенных японскими учеными исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что в низких дозах препарат Лаеннек достоверно увеличивает бактерицидную активность лейкоцитов периферической крови здоровых доноров, проявляющуюся в способности уничтожать захваченный ими стафилококк. Установлено, что действие Лаеннека в низких дозах на культуру моноцитов периферической крови здоровых доноров выражается в тенденции к стимуляции продукции провоспалительных цитокинов (ИФН-γ, TNF-α и ИЛ-6), а в высоких дозах — в подавлении продукции этих цитокинов. Также было показано, что препарат в низких дозах стимулирует цитотоксическую активность NK-клеток. Таким образом, Лаеннек *in vitro* проявляет иммуномодулирующие свойства за счет способности стимулировать клеточный иммунный ответ и повышать функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров, что было подтверждено *in vivo* [1, 2].

Описанные иммуномодулирующие свойства препарата, а также его способность увеличивать бактерицидную активность лейкоцитов в отношении стафилококка являются теоретической предпосылкой для его использованию в качестве иммуномодулятора при терапии ряда дерматологический заболеваний, в частности атопи-

ческого дерматита (АтД) в среднетяжелой и тяжелой формах, в особенности с признаками вторичного инфицирования на фоне высокой контаминации кожи *S. aureus*.

Атопический дерматит (АтД) — аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям.

Помимо иммунотропной активности Лаеннек обладает гепатопротекторными и дезинтоксикационными свойствами, что является дополнительным преимуществом его использования у больных АтД с признаками интоксикации на фоне тяжелого поражения кожи, а также нарушения функции желудочно-кишечного тракта, в том числе и гепатобилиарной системы, требующих проведения массивной фармакотерапии.

На базе отделения аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России было проведено сравнительное рандомизированное исследование безопасности и клинической эффективности использования препарата Лаеннек в комплексной терапии пациентов с АтД [3].

Для проведения исследования была отобрана группа из 60 пациентов с АтД среднетяжелого (n=42) и тяжелого течения (n=18): 39 женщин и 21 мужчина, в возрасте от 18 до 52 лет (средний возраст 28±4,2).

Все пациенты с подтвержденным диагнозом АтД были рандомизированы на 2 группы методом случайной выборки. Пациенты группы 1 (опытная группа n=30), 20 женщин и 10 мужчин, средний возраст 25±3,2, получали стандартную терапию АтД за исключением системных глюкокортикостероидов (ГКС): топические ГКС (ТГКС) средней степени активности (мометазона фуроат или гидрокортизона-17-бутират однократно в сутки), индифферентные смягчающие и увлажняющие средства, антигистаминные препараты 1- и 2-го поколений и препарат Лаеннек. Лаеннек в дозе 10 мл, разведенный *ex tempore* в 250 мл раствора натрия хлорида 0,9%, вводили пациентам внутривенно капельно 3 раза в неделю с интервалом в 2 дня; курс лечения включал 10 инъекций.

Пациенты группы 2 (контрольная группа n=30), 19 женщин и 11 мужчин, средний возраст 30±1,4, получали только стандартную терапию АтД за исключением системных ГКС.

После завершения лечения динамическое наблюдение за больными было продолжено в течение 3 месяцев. Частота визитов составляла один раз в месяц.

Оценка жалоб и физикальное обследование пациентов проводились при каждом визите. Патологических изменений со стороны органов и систем на протяжении всего исследования выявлено не было. Показатели артериального давления, пульса и частоты дыхания сохранялись стабильными в течение всего периода наблюдения. В единичных случаях отмечалось усиление зуда кожи после инъекции Лаеннека — у 6,7% пациентов, что, вероятнее всего, было обусловлено тяжелым течением АтД. В дальнейшем у этих пациентов было отмечено уменьшение интенсивности кожного зуда. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано каких-либо аллергических реакций, включая анафилактический шок. Обострения АтД не наблюдалось ни у одного из пациентов.

Жалобы на ухудшение общего самочувствия (головную боль) были дважды отмечены у одного пациента. Головная боль проходила самостоятельно в течение нескольких часов. При дальнейшем введении препарата данный пациент не отмечал появления головной боли и других симптомов ухудшения общего самочувствия. Таким образом, применение препарата Лаеннек в суточной дозе 10 мл при десятикратном введении с интервалом между инъекциями 2 дня у больных АтД не приводило к развитию каких-либо нежелательных явлений.

Оценка безопасности проводилась также на основании изменения лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови. Существенных отклонений показателей гемоглобина, эритроцитов, общего количества лейкоцитов выявлено не было.

При анализе изменений со стороны показателей биохимического анализа крови у пациентов 1-й группы отмечена позитивная тенденция в виде достоверного уменьшения уровня трансаминаз печени и общего билирубина. Наблюдалось достоверное уменьшение среднего значения содержания эозинофилов в периферической

Атопический дерматит (АтД) — аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям.

крови данных больных и тенденция к уменьшению уровня IgE общего в сыворотке крови больных АтД, что может являться лабораторными критериями уменьшения аллергического воспаления у больных АтД на фоне проводимой терапии.

В процессе лечения отмечалось уменьшение основных симптомов АтД (зуда, сухости кожи, количества папулезных высыпаний и т. д.) уже после 5-й инъекции Лаеннека. Достоверное уменьшение индекса тяжести кожного зуда и показателей субъективной оценки пациента отмечено после 7-й инъекции препарата Лаеннек. При оценке индекса SCORAD отмечено его достоверное уменьшение после курса лечения до 23±12,0 по сравнению с показателем 48,4±9,2 до начала лечения.

До начала лечения препаратом Лаеннек потребность в антигистаминных препаратах отмечалась у 66,7% пациентов, тогда как к окончанию курса лечения потребность в антигистаминных препаратах сохранялась лишь у 13,3% пациентов. До начала лечения препаратом Лаеннек потребность в топических ГКС отмечалась у 93,3% пациентов, после 10 инъекции препарата — лишь у 13,3% пациентов с тяжелым течением АтД.

Таким образом, применение препарата Лаеннек в составе комплексной терапии больных АтД приводит к стойкому уменьшению основных симптомов заболевания уже после пятой инъекции препарата. Клинический положительный эффект от проведенного лечения отмечен у 28 из 30 пациентов (93,3% пациентов). У 5 (16,7%) пациентов клинический эффект расценен как отличный, у 15 (50%) как хороший, у 8 (26,7%) как удовлетворительный и лишь у 2 (6,6%) пациентов как неудовлетворительный.

Клинические исследования эффективности применения препарата Лаеннек в дерматологии и эстетической медицине

Илана Каримова

дерматолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных болезней МГМСУ, врач высшей категории, ООО «Клиника RHANA»

Фармакологическая активность препарата Лаеннек как иммуномодулятора может эффективно реализоваться в терапии аутоиммунных процессов, которые, по мнению многих специалистов, лежат в основе развития такого заболевания, как псориаз.

Исследования, проведенные японскими специалистами, показали эффективность препарата Лаеннек при лечении псориаза — (**рис. 1**).

В клинике RHANA было проведено исследование с участием 20 пациентов в возрасте 25–55 лет (12 женщин и 8 мужчин) с диагнозом вульгарный псориаз. Длительность заболевания варьировалась от 1 года до 25 лет. Площадь поражения составляла 5–26%.

Для объективной оценки степени тяжести заболевания и эффективности терапии использовался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). В целом по группе больных средний показатель составлял 8,9 баллов (5,2–14,4 балла).

Препарат Лаеннек у всех пациентов применялся в качестве монотерапии по следующей схеме: 10 мл препарата, разведенного в 250 мл физиологического раствора натрия хлорида, вводили внутривенно капельно 3 раза в неделю. Курс включал 10 процедур.

После двух недель лечения у 90% больных отмечалось существенное снижение индекса PASI — до 3–7,4 балла, а также значительный регресс субъективных проявлений: степень их выраженности в среднем оценивалась как слабая. После трех недель лечения отмечалось дальнейшее снижение индекса PASI до 1–4 баллов и окончательный регресс субъективных проявлений.

Таким образом, после трех недель лечения уровень положительного ответа на лечение колебался от 76% до 90%. Переносимость терапии самими пациентами оценивалась как хорошая, ни у одного человека за весь срок наблюдения не отмечались нежелательные явления.

После проведенного курса у 9 из 20 больных (45%) достигнута полная клиническая ремиссия, у 9 (45%) — отмечалось значительное улучшение состояния кожи и только у 2 пациентов (10%) какой-либо динамики не наблюдалось.

При обследовании больных псориазом с помощью метода ультразвукового сканирования были выявлены следующие ультрасонографические феномены: на патологически измененном участке кожи наблюдается утолщение эпидермиса, дермы и снижение плотности дермы, причем как в области папулы, так и на участках дермы, прилежащих к папуле. Эпидермис над папулой утолщен до 266 мкм (толщина эпидермиса здоровой кожи — 172 мкм). Содержимое псориатических папул имеет пониженную эхогенность: акустическая плотность составляет в среднем 14 баллов. Толщина дермы, прилежащей к псориатической папуле, в среднем, равна 1830 мкм, что больше, чем в здоровой коже, средняя толщина которой составляет 1086 мкм. Эхогенность дермы равномерно снижена по сравнению со здоровой кожей за счет визуализации большого количества трубчатых структур, что вероятно, обусловлено дилатацией сосудистых элементов. Акустическая плотность дермы, прилежащей к папуле, составляет в верхней части 26 баллов, в нижней части — 30 баллов, средняя плотность — 24 балла. Отграничение дермы от подкожножировой клетчатки нечеткое.

После применения препарата Лаеннек показатели плотности дермы подверглись изменениям: акустическая плотность дермы увеличилась до 53 баллов, в нижней части — до 70 баллов, средняя плотность достигла 56 баллов, толщина эпидермиса приблизилась к норме и составила в среднем 185 мкм, эхогенность дермы увеличивалась до 20 баллов, толщина дермы уменьшалась до 1230 мкм.

Таким образом, клинические наблюдения за пациентами и проведенная клинико-инструментальная диагностика подтверждают высокую эффективность препарата Лаеннек, его хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов при терапии вульгарного псориаза.

Наблюдение за больными терапевтического профиля, прошедшими курс лечения Лаенне-ком, позволило выявить эффект общего улучшения состояния кожи (выравнивание ее рельефа, повышение упругости), что стало обоснованием для использования этого препарата в эстетической медицине.

Перспектива использования препарата Лаеннек в эстетической медицине связана с присутствием в его составе ключевых факторов роста, обеспечивающих регуляцию пролиферативной и синтетической активности клеток кожи:

- эпидермальный фактор роста — EGF (способствует нормализации процессов кератинизации, в том числе ее сроков);
- фактор роста фибробластов — FGF (активация синтеза компонентов внеклеточного матрикса);
- интерлейкины-4 и -10 (противовоспалительное и иммуномодулирующее действие).

Перспектива использования препарата Лаеннек в эстетической медицине связана с присутствием в его составе ключевых факторов роста, обеспечивающих регуляцию пролиферативной и синтетической активности клеток кожи.

Эффективность использования препарата Лаеннек в решении эстетических проблем подтверждена клиническими исследованиями, проведенными на базе сети клиник RHANA с участием 130 пациентов обоего пола. Пациентов, обратившихся в клинику, рандомизировано разделяли две группы, принимая во внимание одинаковый возрастной диапазон: средний возраст пациентов составил 43 года (35–53 года). Основные жалобы пациентов — снижение умственной и физической работоспособности, повышенная утомляемость, признаки старения кожи той или иной степени.

Препарат Лаеннек назначали в виде монотерапии (86 пациентов), и в виде комбинированной терапии, дополнительно включавшей профессиональный косметический уход и применение косметических средств на основе гидролизата плаценты человека для ежедневного ухода за кожей (44 пациента).

Лаеннек вводили внутривенно капельно по стандартной схеме, смешивая 10 мл препарата с 250 мл физиологического раствора натрия хлорида. Курс лечения включал 10 процедур, которые проводили 3 раза в неделю. При комбинированной терапии процедуры профессионального ухода проводили 1–2 раза в неделю, домашний уход подразумевал ежедневное использование назначенных косметических средств.

Эффективность терапии в обеих группах оценивали в динамике при регулярном осмотре и опросе пациентов, а также путем сравнения клинико-лабораторных показателей (в том числе уровня инсулиноподобного фактора роста) и показателей, характеризующих функциональные параметры кожи лица и ее морфологическую структуру.

Функциональные параметры кожи (увлажненность, pH, состояние липидного баланса, эластичность, степень пигментации) измеряли с помощью прибора Skin-O-Mat (Cosmomed, Германия). Морфологические параметры изучали методом ультразвукового сканирования, позволяющего оценить рельеф кожи, толщину дермы, ее эхогенность.

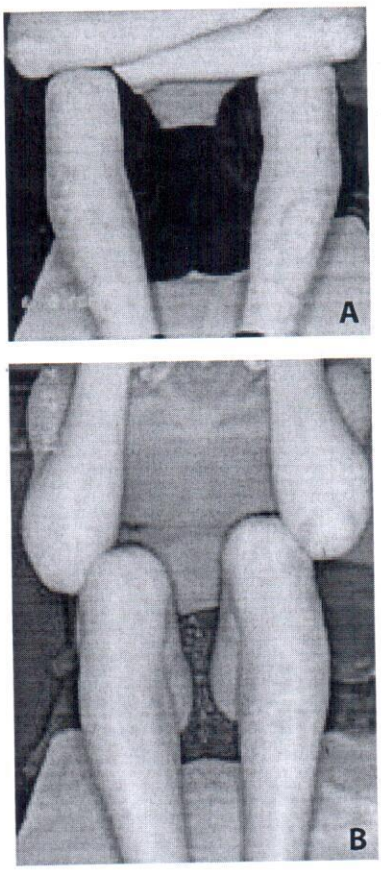

Рис. 1. Клиническая картина псориаза: А — до лечения, В — после одного сеанса терапии препаратом Лаеннек

В ходе проведенных клинических исследований получены данные, свидетельствующие о том, что у всех пациентов, прошедших курс лечения препаратом Лаеннек, отмечался благоприятный эффект в отношении организма в целом. Наблюдалось выраженное уменьшение симптомов хронической усталости, улучшение общего состояния, настроения, повышение тонуса, работоспособности, улучшение переносимости физических нагрузок, стабилизация нервной системы, нормализация сна. Пациенты женского пола отмечали усиление либидо, мужского — повышение потенции.

Эффект омоложения прямо коррелировал с уровнем инсулиноподобного фактора роста (IGF-I, соматомедин С) в крови: он повысился с 194 нг/мл до 386 нг/мл к концу исследования, то есть практически в 2 раза. Столь существенное повышение уровня этого гормона невозможно объяснить только его присутствием в составе препарата. Наблюдаемая тенденция свидетельствует о потенцирующем влиянии препарата Лаеннек на функцию печени, в частности, на стимуляцию выработки гепатоцитами инсулиноподобного фактора роста.

Соматомедин С играет значительную роль в регуляции функционального состояния костной, мышечной и жировой тканей, отвечает за пролиферацию клеток, активизацию транспорта аминокислот и стимуляцию синтеза белка.

Гепатопротекторный эффект препарата Лаеннек был более очевиден у пациентов с изначально повышенным уровнем печеночных трансаминаз: практически у всех из них уровень АлТ и АсТ к концу лечения приходил в норму. Стабилизировались уровни холестерина и липидов сыворотки крови.

Объективные исследования функционального состояния кожи показали, что до лечения признаки дегидратации кожных покровов в области лица отмечались примерно у половины пациентов обеих групп. Этот показатель составлял 39±6,8 единиц при норме 70–100.

Параметры эластичности находились на нижней границе возрастной нормы (41,7 ед. при норме 44–50). Также у всех пациентов отмечалось неравномерное распределение меланина в коже, средний показатель содержания меланина составлял 9,43 единицы. Отмечалось смещение pH кожи в щелочную сторону до уровня, в среднем, 6,18.

В результате проведенного лечения в группе, получавшей монотерапию препаратом Лаеннек, гидратация кожи возросла в среднем на 18,86%; в группе, получавшей сочетанную терапию — на 25,65 %, приблизившись к норме. Динамическое наблюдение за пациентами показало, что эффект гидратации кожи при сочетанной терапии сохраняется гораздо дольше.

Эластичность кожи у пациентов обеих групп изменялась несущественно. Изменение показателей жирности кожи было также незначительным и недостоверным. Содержание меланина в коже существенно не изменилось, у некоторых пациентов наблюдалось повышение этого показателя, очевидно связанное с летним периодом и высокой инсоляцией.

Выраженные эффекты терапии препаратом Лаеннек, особенно при сочетании инфузий с местным применением средств на основе гидролизата плаценты человека, отмечены при ультразвуковом исследовании кожи, которое показало существенное выравнивание рельефа кожи, а также утолщение дермы на 5,4–13,9% (в среднем на 10,2%) по сравнению с исходным уровнем. Улучшались параметры эхогенности кожи, свидетельствующие о стабилизации структур межклеточного матрикса и улучшении микроциркуляции.

При использовании монотерапии морфологические параметры кожи улучшались, но не столь существенно.

Таким образом, опыт использования препарата Лаеннек в клиниках RHANA показал высокую эффективность препарата в курсе восстановительного лечения. Препарат обладает выраженным системным действием на организм: после проведения терапии нормализуется деятельность нервной системы (улучшается сон, повышается стрессоустойчивость; уменьшаются симптомы хронической усталости), улучшается общее состояние и настроение, повышаются работоспособность и толерантность к нагрузкам, нормализуется сексуальная функция у женщин и мужчин.

Эстетические эффекты препарата отмечены как при монотерапии, так и при сочетанном варианте лечения, предусматривающим еще и местное применение средств, в состав которых входит гидролизат плаценты человека. Пациенты обеих групп отметили улучшение цвета лица, разглаживание морщин, эффект лифтинга. При сочетанном применении Лаеннека и косметических средств наблюдались более выраженные и статистически значимые эффекты: гидратация кожи, выравнивание рельефа кожи, утолщение дермы и нормализация ее эхогенности.

Проведенные исследования, а также клинический опыт, накопленный с 2003 года, подтверждают целесообразность включения препарата Лаеннек в комплекс омолаживающей терапии пациентов среднего возраста, а также терапии атопического дерматита и псориаза. Достигаемые в курсе лечения позитивные изменения позволяют считать Лаеннек препаратом, существенно повышающим качество жизни (Taceshi T., 1996; Tatsuo S. et al. 1996).