

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК В ЛЕЧЕНИИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Е.Н. Лучина, канд. мед. наук

Российский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

E-mail: levistraus@mail.ru

Приводится анализ литературных данных о роли иммунологических механизмов в образовании рубцовых изменений кожи. Показана роль нарушений синтеза и распада коллагена в формировании рубцов, рассмотрена ведущая роль иммунной системы в развитии келоидных рубцов, в частности – нарушения взаимодействия фибробластов и макрофагов. Рекомендуется применять иммуномодулятор Лаеннек при лечении рубцовых изменений кожи.

В настоящее время для коррекции рубцовых изменений кожи применяется множество средств и методов наружной терапии, а также различные способы хирургического лечения. Однако все многообразие используемых методов нередко не обеспечивает желаемого длительного эффекта. Успех лечения во многом зависит от профессионализма врача, локализации рубцов, течения процесса заживления, состояния иммунной системы организма и многих других факторов [2, 5, 16].

Успехи, достигнутые к настоящему времени в изучении механизмов образования рубцов, не только показывают разнообразие их клинических проявлений, но и способствуют интенсификации поиска новых эффективных способов их лечения. На сегодня актуальной остается задача оптимизации системы комплексного использования различных методов и технологий дерматологии, косметологии, восстановительной медицины в сочетании с применением новых лекарственных средств (ЛС) в лечении рубцовых изменений кожи с учетом патогенеза их возникновения [2, 5].

Одно из таких перспективных ЛС, применяемых для коррекции рубцов в дерматологии и эстетической медицине, – Лаеннек (Japan Bioproducts Industry Co., Ltd, Япония). Этот препарат оказывает иммуностимулирующее и дезинтоксикационное действие [1, 4, 11, 19]. Появляющиеся в литературе сообщения о наблюдениях за больными терапевтического профиля, прошедшими курс лечения Лаеннеком, продемонстрировали эффект общего улучшения состояния кожи (вырав-

нение ее рельефа, повышение упругости), что предопределило использование этого препарата в эстетической медицине.

Цель исследования – оценка перспектив применения Лаеннека в лечении рубцовых изменений кожи.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Препарат Лаеннек (Japan Bioproducts Industry Co., Ltd, Япония) зарегистрирован в Российской Федерации в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора, однако клинические исследования за рубежом и в нашей стране свидетельствуют об успешности применения этого препарата в восстановительной медицине и дерматологии.

Препарат Лаеннек представляет собой специальным образом очищенный гидролизат плаценты человека [1]. Согласно ряду исследований, гидролизаты плаценты человека имеют высокий ранозаживляющий и регенерирующий потенциал при ожогах, лечении трофических язв, заживлении послеоперационных ран как в эксперименте, так и в клинике [6–8]. Сырьем для получения субстанции Лаеннека служит плацента человека. Препарат производится по GMP-стандарту с использованием многоступенчатого молекулярного фракционирования, удаляющему все белковые и небелковые продукты с молекулярным весом более 100 кДа [6].

С 1956 г. Лаеннек успешно применяется в клинической практике Японии в рамках государственной программы оздоровления нации, утвержденной Министерством здравоохранения и благосостояния Японии. В настоящее время препарат используется врачами многих стран мира для лечения 80 различных нозологий, в том числе аденомы предстательной железы, климактерических расстройств, аллергических дерматитов, бессонницы, нарушений обмена веществ, а также для решения задач эстетической медицины.

Механизмы гепатопротекторной, иммуномодулирующей, регуляторной и регенера-

Ключевые слова:
рубцы кожи, келоиды, иммунная система, коллаген, фиброгенез, цитокины

Key words: *skin scars, keloids, immune system, collagen, fibrogenesis, cytokines*

тивной функций препарата обусловлены вхождением в его состав многочисленных факторов роста (ФР): инсулиноподобного ФР, ФР гепатоцитов, ФР фибробластов и др. Препарат также содержит интерлейкины 1, 2, 3, 4, эритропоэтин, интерферон, витамины, макро- и микроэлементы [1, 4, 12].

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. Цитокины, входящие в состав Лаеннека, активизируют метаболизм здоровых клеток, стимулируют обменные процессы, усиливают митогенную активность лимфоцитов (Т-, В- и NK-клеток), обеспечивают резорбцию избыточной соединительной ткани (эффект, установленный в отношении печени), предотвращая 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) [6].

Перспектива использования препарата Лаеннек в эстетической медицине обусловлена в первую очередь присутствием в его составе ключевых факторов роста, обеспечивающих регуляцию пролиферативной и синтетической активности клеток кожи, к которым относят:

- эпидермальный фактор роста (EGF), способствующий нормализации процессов кератинизации, в том числе уменьшению ее сроков;
- фактор роста фибробластов (FGF), усиливающий синтез компонентов внеклеточного матрикса;
- интерлейкины-4 и 10, обладающие противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Среди активных веществ в составе препарата имеются агенты с противоположным

действием: про- и противовоспалительные цитокины, способствующие дифференцировке оппозитных субпопуляций Т-клеток. По аналогии с действием других комплексных препаратов можно полагать, что действие тех или иных компонентов, содержащихся в препарате Лаеннек, должно проявляться в ответ на «запрос», обусловленный нарушениями функционирования ансамбля клеток кожи при той или иной патологии [1, 6, 19].

Таким образом, на основе имеющихся в настоящее время данных можно заключить, что Лаеннек нормализует гуморальную регуляторную сеть кожи, что способствует оптимизации ее функционирования в качестве барьера и важной составляющей части иммунной системы организма.

Результаты клинических исследований позволили некоторым авторам рекомендовать включение препарата Лаеннек в комплекс терапии атопического дерматита и псориаза. Достижимые в курсе лечения позитивные изменения позволяют считать, что применение препарата существенно повышает качество жизни больных [1, 3, 4, 6].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

По мнению ряда исследователей, 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 [1, 2, 6, 17].

Эффективность использования препарата Лаеннек в решении эстетических проблем подтверждена, в частности, клиническими исследованиями, проведенными на базе сети клиник RHANA с участием 130 пациентов обоего пола в возрасте 35–53 года с жалобами на снижение умственной и физической работоспособности, повышенную утомляемость, признаки старения кожи той или иной степени [6].

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

**Препарат Лаеннек
успешно
применяется
в восстановительной
медицине
и дерматологии**

натрия хлорида. Курс лечения включал 10 процедур, которые проводили 3 раза в нед. При комбинированной терапии процедуры профессионального ухода проводили 1–2 раза в нед, домашний уход подразумевал ежедневное использование назначенных косметических средств.

Согласно результатам исследований, у всех пациентов, прошедших курс лечения препаратом Лаеннек, отмечался благоприятный эффект: уменьшение симптомов проявлений хронической усталости, улучшение общего состояния, настроения, повышение тонуса, работоспособности, улучшение переносимости физических нагрузок, нормализация сна, усиление либидо.

Выявленные эффекты положительно коррелировали с уровнем инсулиноподобного фактора роста (IGF-I, соматомедин С) в крови, его концентрация повысилась в 2 раза, что позволило исследователям предположить возможность потенцирующего влияния препарата Лаеннек на функцию печени, в частности на стимуляцию выработки гепатоцитами инсулиноподобного фактора роста.

В нашей клинической практике препарат Лаеннек применялся для лечения пациентов с постакне (нормотрофические, гипотрофические и атрофические рубцы). Эффективность лечения оценивалась по критериям «полное выздоровление», «значительное улучшение», «улучшение». Вышеназванные понятия включали в себя проявления ряда объективных и субъективных признаков. Учитывали самооценку пациентами своего состояния, выраженную в баллах (по 10-балльной шкале). К объективным относились значения кутометрии, УЗИ кожи, площадь поражения рубцами (в см²) до и после начала лечения. Наблюдалось улучшение рубцов на 50,5% при назначении 1-го курса процедур №6 по 10 мл внутривенно капельно 2 раза в неделю и на 92,3% при применении комплексной терапии с аппаратом фракционного фототермолиза Palomar и гелей-филлеров на основе гиалуроновой кислоты (Teosyal first line), которые вводили локально с помощью мезотерапии. При применении сочетанной терапии с Лаеннеком пациенты наблюдали ускорение процессов заживления и улучшение ткани на месте рубцов, а также ускорение процесса реабилитации после проведения процедур лазеротерапии и мезотерапии.

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 $39 \pm 6,8$ единиц при норме 70–100.

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

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

Эластичность кожи у пациентов обеих групп изменялась незначительно. Изменение показателей жирности кожи было также незначительным и недостоверным. Содержание меланина в коже существенно не изменилось.

Выраженные эффекты терапии препаратом Лаеннек были отмечены при ультразвуковом исследовании кожи, которое выявило существенное выравнивание рельефа кожи, а также утолщение дермы на 5,4–13,9% (в среднем — на 10,2%) по сравнению с исходным уровнем. Улучшались также параметры эхогенности кожи, что свидетельствовало о стабилизации структур межклеточного матрикса и улучшении микроциркуляции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК В ЛЕЧЕНИИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Как известно, фиброгенез — образование рубцовой ткани на месте травмы кожи — осуществляется в основном при активном участии иммунной системы, в частности лимфоцитов, макрофагов и фибробластов, тучных клеток. Пусковой вазоактивный момент реализуется с помощью тучных клеток; выделяемые ими биологически активные вещества способствуют привлечению лимфоцитов в очаг поражения [14]. Продукты распада тканей активируют

Цитокины, входящие в состав Лаеннека, активизируют метаболизм здоровых клеток, стимулируют обменные процессы, усиливают митогенную активность лимфоцитов

T-лимфоциты посредством продукции лимфокинов задействуют макрофаги в фибробластическом процессе или напрямую стимулируют макрофаги протеазами. Мононуклеары не только стимулируют функцию фибробластов, но и тормозят их, выступая в качестве истинных регуляторов фиброгенеза, выделяя медиаторы воспаления и другие протеазы [10, 18].

При травме кожи в гистиоцитах возрастает интенсивность метаболизма; они увеличиваются в размерах, возрастает бактерицидная, фагоцитарная и синтетическая активность, благодаря чему в рану поступает большое количество биологически активных веществ [15]. В эксперименте было показано, что у крыс при иммуностимуляции усиливается синтез коллагена. Слабый первичный рост и резкое его ускорение после хирургического вмешательства на келоидных рубцах связывают с иммунологическими реакциями – развитием сенсibilизации к антигену, появлением иммунологической памяти, повторным введением антигена и активацией при этом клеточного и гуморального иммунитета [13, 18].

Отмечено также участие иммунологических медиаторов в формировании рубцовой ткани. Показано, что цитокины и факторы роста влияют на пролиферацию фибробластов, хемотаксис, продукцию коллагена и гиалуроновой кислоты [17, 18].

С учетом вышеизложенных характеристик Лаеннека можно сделать вывод о перспективности использования препарата в лечении и коррекции рубцовых изменений кожи. Однако пока сообщений о результатах такого рода исследований в доступной литературе нет. Опыт использования препарата Лаеннек свидетельствует о его высокой эффективности 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.

Эстетические эффекты препарата отмечены как при монотерапии, так и при сочетанном варианте лечения, предусматривающим местное применение средств, в состав которых входит гидролизат плаценты человека. При сочетанном применении Лаеннека и косметических средств отмечены более выраженные эффекты, проявляющиеся гидратацией кожи, выравниванием рельефа кожи, утолщением дермы и нормализацией ее экзогенности.

В связи с распространенностью и клиническим разнообразием рубцовых изменений кожи, которые сопровождаются психологическим дискомфортом, а также из-за сложности их лечения интерес к эффективным методам и технологиям улучшения их вида очень велик. Следовательно, необходим поиск новых патогенетических средств лечения рубцов, поскольку понимание различных механизмов образования рубцов не только объясняет разнообразие их клинических проявлений, но и позволяет обосновать основные направления дальнейших исследований в этом направлении, апробации новых способов их лечения и оценки их эффективности. Таким образом, актуальность проведения исследования по комплексной оценке эффективности препарата Лаеннек в лечении рубцов кожи в сочетании с другими медицинскими технологиями весьма высока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие // Пластическая хирургия и косметология.– 2011.– Т.2.– С. 327–333.
2. Гуллер А.Е., Шехтер А.Б. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2007, № 4. – С. 19–22.
3. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Шабанова И.Ф., Каримова И.М. Первый опыт применения препарата Лаеннек при атопическом дерматите // Российский алергол. журн.– 2010, № 1.– С.97–104.
4. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. и др. Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.– 2005.– Т.2.– С. 27–30
5. Озерская О.С. Рубцы кожи // Эксперимент. и клин. дерматокосметология. – 2004, № 4.
6. Ярилин А., Феденко Е., Каримова И. Лаеннек - лекарственный препарат на основе гидролизата плаценты человека // Инъекционные методы в косметологии.– 2010, № 4.– С. 30–38.
7. Blagosklonny M.V., Michael N. Hall Growth and aging: a common molecular mechanism // Aging. – 2009. – Vol. 1 (4). – P. 121–125.
8. Biswas T.K., Auddy B., Bhattacharya N.P. et al. Wound healing activity of human placental extracts in rats // Acta Pharmacol Sin.– 2001. – Vol. 22 (12). – P. 1113–1116.
9. Chakraborty P.D., Bhattacharyya D., Pal S., Ali N. In vitro induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extract // Int Immunopharmacol.– 2006.– 6(1).– 100–107.

10. Chen J., Wang J.H., Zhuang H.X. Influence of substance P on the proliferation and apoptosis of fibroblasts of pathological scars // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2006. – Vol. 22 (4). – P.277–280.
11. Hong J.W., Lee W.J., Hahn S.B. et al. The effect of human placenta extract in a wound healing model // *Ann. Plast. Surg.* – 2010. – Vol.65 (1). – P.96–100.
12. Kang S.S., Woo S.S., Im J. et al. Human placenta promotes IL-8 expression through activation of JNK/SAPK and transcription factors NF-kappaB and AP-1 in PMA-differentiated THP-1 cells // *Int Immunopharmacol.* – 2007. – Vol. 7 (11). – P. 1488–1495.
13. Kazeem A.A. The immunological aspects of keloid tumor formation // *J. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 38. – P. 16–18.
14. Langdon R., Guono R., Birchall N. et al. Reconstitution of structure and cell function in human skin grafts derived from cryopreserved allogeneic dermis and autologous cultured keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 91, № 5. – P. 478–485.
15. Lorenz H.P., Adzick N.S. Scarless skin wound repair in the fetus // *West. J. Med.* – 1993. – Vol. 159 (3). – P. 350–355.
16. Mahmoud B.H., Srivastava D., Janiga J.J. et al. Safety and efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet fractionated laser for treatment of acne scars in type IV to VI skin // *Dermatol. Surg.* – 2010. – Vol. 36 (5). – P. 602–609.
17. McGrath M.H. Peptide growth factors and wound healing // *Clin. Plast. Surg.* – 1990. – Vol. 17 (3). – P. 421–432.
18. Sauder D.N. Cutaneous immunobiology // *Ann. Dermatol.Venereol.* – 2002. – Vol. 129. – P. 274–283.
19. Wu J., Yang T., Wang C. et al. Laennec protects murine from concanavalin A-induced liver injury through inhibition of inflammatory reactions and hepatocyte apoptosis // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008. – Vol. 31 (11) – P. 2040–2044.

SUMMARY

POSSIBILITIES OF USING LAENNEC TO TREAT SKIN SCARRING CHANGES

E.N. Luchina, *Cand. Med. Sci.*

The paper analyzes the data available in the literature on the role of immunological mechanisms in the formation of

skin scarring changes. It shows the implication of abnormal collagen synthesis and degradation in scar formation and considers the leading role in the formation of keloid scars, particularly in the impaired interaction of fibroblasts and macrophages. It is recommended that the immunomodulator Laennec be used in the treatment of skin scarring changes.