

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-...-...>

Открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Лаеннека для улучшения функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

Тран В. Т.¹, Торшин И. Ю.², Громова О. А.²

¹ Военный госпиталь № 103 Республики Вьетнам, (Ханой, Вьетнам)

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 42, Москва 119333, Россия)

Для цитирования: Тран В. Т., Торшин И. Ю., Громова О. А. Открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Лаеннека для улучшения функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): ...-... DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-...-...

✉ Для переписки:

Громова

Ольга Алексеевна

unesco.gromova

@gmail.com

Тран Вьет Ту, к.м.н., адъюнкт-профессор

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., с.н.с. Института Фармакоинформатики

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики

Резюме

Цель. Оценка эффективности и безопасности гидролизата плаценты человека (ГПЧ) Лаеннек при лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в рамках экспериментального и клинического исследования.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на моделях НАЖБП, воспроизводимых посредством введения крысам различных доз CCl_4 . В клиническом исследовании приняли участие пациенты с НАЖБП ($n=60$, средний возраст 47 ± 9 лет), находящиеся на стандартной диете военного госпиталя Республики Вьетнам. Половина пациентов ($n=30$) получали Лаеннек (2 мл/сут в/м, 4 нед.), а другая половина составила контрольную группу. Собранные результаты анализировались стандартными методами математической статистики.

Результаты. Исследования на доклинической модели НАЖБП (поражение печени CCl_4 у крыс) показали достоверное уменьшение прогрессирования фиброза печени на фоне улучшения показателей липидного метаболизма. Не было установлено отрицательных эффектов ГПЧ на нервную, сердечнососудистую и дыхательную системы животных. В клиническом исследовании, средние значения уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ) пациентов с НАЖБП на момент начала лечения в обеих группах были существенно выше интервала нормы (АСТ — 111 ± 12 Ед/л, АЛТ — 103 ± 8 Ед/л, ГГТ — 462 ± 60 МЕ/л). Применение Лаеннека приводило к достоверному снижению встречаемости симптоматики НАЖБП (усталость, ощущение вздутия в области брюшной полости, анорексия) и снижению уровней АСТ, АЛТ, ГГТ уже через две недели терапии. Через 2 недели терапии ГПЧ было отмечено достоверное снижение уровней АСТ (53 ± 4 Ед/л, контроль: 99 ± 14 Ед/л, $P<0.001$), АЛТ (71 ± 6 Ед/л, контроль: 92 ± 7 Ед/л, $P<0.001$) и ГГТ (260 ± 21 МЕ/л, контроль: 384 ± 74 Ед/л, $P<0.001$). После 4 недель лечения показатели достоверно снизились в сторону нижней границы интервала нормы: АСТ — 45 ± 4 Ед/л, АЛТ — 52 ± 5 Ед/л, ГГТ — 191 ± 19 МЕ/л (все $P<0.05$ по сравнению со значениями на 2-й неделе) на фоне отсутствия положительной динамики уровней АСТ, АЛТ, ГГТ в группе контроля. Применение препарата не вызывало статистически значимых изменений показателей клинического или лабораторного гематологического исследования, результатов анализа мочи, уровней других ферментов печени, а также жизненно важных показателей. Многофакторный анализ показал, что эффекты ГПЧ практически не зависят от возраста, пола, показателей анамнеза, начальных уровней АСТ, АЛТ, ГГТ и других показателей биохимического анализа крови пациентов.

Заключение. ГПЧ Лаеннек — эффективное и безопасное средство монотерапии НАЖБП.

Ключевые слова: стеатогепатит, фиброз печени, гепатопротекция, фармакотерапия, контролируемое исследование

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



An open-label, controlled trial of the efficacy and safety of Laennec to improve liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

V.T. Tran¹, I.Yu. Torshin², O.A. Gromova²

¹ Military Hospital No. 103 of the Republic of Vietnam, (Hanoi, Vietnam)

² Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences (Vavilova St., 42, Moscow 119333, Russia)

For citation: Tran V.T., Torshin I.Yu., Gromova O.A. An open-label, controlled trial of the efficacy and safety of Laennec to improve liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): ...-... (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-...-...

✉ **Corresponding author:**
Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Tran Việt Tú, PhD, Associate Professor; *ORCID: 0000-0001-7225-5430*
Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, Senior Researcher at the Department of Intellectual Systems; *ORCID: 0000-0002-2659-7998*
Olga A. Gromova, Dr. Med. Sci., Professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, Leading Researcher at the Department of Intellectual Systems; *ORCID: 0000-0002-7663-710X*

Summary

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of human placenta hydrolyzate (HPH) Laennec in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in an experimental and clinical study.

Material and methods. An experimental study was carried out on NAFLD models reproducible by administering various doses of CCl₄ to rats. The clinical study involved patients with NAFLD (n=60, mean age 47±9 years) who were on a standard diet of the military hospital of the Republic of Vietnam. Half of the patients (n=30) received Laennec (2 ml/day IM, 4 weeks), while the other half were in the control group. The collected results were analyzed by standard methods of mathematical statistics.

Results. Studies in a preclinical model of NAFLD in rats showed a significant reduction in the progression of liver fibrosis against the background of improved lipid metabolism. No negative effects of HPH on the nervous, cardiovascular and respiratory systems of animals have been established. In a clinical study, the mean levels of liver dysfunction markers (AST, ALT, GGT) of patients with NAFLD at the time of treatment initiation in both groups were significantly higher than the normal range (AST — 111±12 U/l, ALT — 103±8 U/l, GGT — 462±60 IU/l). The use of Laennec led to a significant decrease in the incidence of NAFLD symptoms (fatigue, a feeling of bloating in the abdominal cavity, anorexia) and a decrease in the levels of AST, ALT, GGT after a day of the therapy week. After 2 weeks of HLP therapy, there was a significant decrease in the levels of AST (53±4 U/l, control: 99±14 U/l, P<0.001), ALT (71±6 U/l, control: 92±7 U/l, P<0.001) and GGT (260±21 IU/l, control: 384±74 U/l, P<0.001). After 4 weeks of treatment, the parameters significantly decreased towards the lower limit of the normal interval: AST — 45±4 U/l, ALT — 52±5 U/l, GGT — 191±19 IU/l (all P<0.05 compared with the values at 2nd week) against the background of the absence of positive dynamics in the levels of AST, ALT, GGT in the control group. The use of the drug did not cause statistically significant changes in the parameters of clinical or laboratory hematological examination, urinalysis results, levels of other liver enzymes, as well as vital signs. Multivariate analysis showed that the effects of HPH are practically independent of age, gender, medical history, initial levels of AST, ALT, GGT, and other parameters of the biochemical blood test of patients.

Conclusion. HPH Laennec is an effective and safe monotherapy for NAFLD.

Keywords: steatohepatitis, liver fibrosis, hepatoprotection, pharmacotherapy, controlled trial

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП, коды K75.8, K76.0 по МКБ-10) – специфическое поражение печени, при котором жировая перегрузка и гипернакопление жира затрагивает не менее чем 1/3 часть гепатоцитов при отсутствии

алкогольного повреждения печени [1]. НАЖБП соответствует повреждениям печени в результате развития стеатоза, стеатогепатита, фиброза (фиброзного гепатита) и цирроза (образования рубцовой ткани). В России распространенность

НАЖБП достигает 37% [2]. По прогнозам экспертов, в Японии, Франции, Германии, Италии встречаемость НАЖБП к 2030 году может достигнуть 56% населения этих территорий [3]. Ранней стадией НАЖБП является простой стеатоз, а более поздней – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), сопровождающийся лобулярным воспалением, дегенерацией и фиброзом печени [4].

Факторы этиопатогенеза НАЖБП включают потребление жирной пищи, недостаточное потребление холина и метионина, воспаление, дисбиоз кишечника, экотоксины [2], инсулинорезистентность (вследствие перегрузки простыми сахарами) [5], превышение критического порога потребления жиров (более 10% калорийности) [6], гиперлипидемия (примерно у половины пациентов с гиперлипидемией было выявлено ожирение печени) и атеросклероз [7], липотоксичность (накопление в гепатоцитах диацилглицеринов, церамидов, лизофосфатидилхолина, холестерина и насыщенных жирных кислот – пальмитиновой, стеариновой) [8], гиперуриемия (мочевая кислота более 360 мкмоль/л). При наличии у пациента ожирения риск НАЖБП увеличен в 4.6 раза. Наличие жировых отложений в области талии, по всей видимости, является фактором риска развития НАЖБП, даже при нормальном индексе массы тела [9].

У большинства пациентов с НАЖБП могут отсутствовать явные симптомы заболевания (увеличение размеров печени, боль в правом верхнем подреберье, ощущение вздутия брюшной полости и др.). Как правило, о наличии НАЖБП свидетельствуют резкое повышение уровней аспартат аминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови (вследствие цитолиза гепатоцитов) и/или результаты УЗИ/МРТ. Концентрации АСТ и АЛТ возрастают в 2–7 раз, но редко превышают 400 Ед/л. Также, при НАЖБП отмечается повышение гамма-глутамил транспептидазы (ГГТ), МСV (средний корпускулярный объем эритроцита), уровней триглицеридов [2].

Применяются несколько подходов к терапии НАЖБП. Результаты мета-анализа 15 исследований показали, что снижение потребления насыщенных жиров, увеличение потребления ненасыщенных жиров, витаминов и микроэлементов в сочетании

с физической нагрузкой способствуют нормализации уровней АСТ и АЛТ [10]. Витамин Е, тиазолидиндионы, метформин снижают инсулинорезистентность и уровни АСТ/АЛТ, витамин Е, дополнительно, улучшает гистологические показатели печени для стеатоза и долькового воспаления. Однако, ни одно из этих средств не способствует снижению фиброза печени [11].

Гидролизаты плаценты человека (ГПЧ) отличаются выраженным гепатопротекторным действием, обусловленным наличием в их составе специфических пептидов, которые способствуют поддержке функции печени. В результате проведения масс-спектрометрического *de novo* секвенирования «лёгкой» (до 1000 Да) пептидной фракции ГПЧ Лаеннек и последующего биоинформационного анализа пептидов в составе ГПЧ было найдено 27 пептидов (LGQF, TLGLFC, QLPFLF, RGLGPG, LGPLGG, QGLVAE и др.), которые (1) поддерживают инозитолфосфат-зависимые сигнальные пути регенерации гепатоцитов, (2) активируют таргетные белки RARA, AMPK и (3) ингибируют таргетные белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4. Проявляя противовоспалительные, антифибротические, вазодилаторные, антиатеросклеротические и антидиабетические свойства, эти пептиды могут вносить существенный вклад в гепатопротекторное и гепаторегенераторное действие ГПЧ при лечении НАЖБП [12].

Проведено несколько исследований препарата Лаеннек, которые указали на хорошие перспективы использования ГПЧ в терапии патологий печени алкогольного и не-алкогольного генеза. В частности, данный ГПЧ оказался весьма эффективным у пациентов с тяжёлым, застойным течением COVID-19 на фоне гиперферретинемии. Применение Лаеннека приводило к положительной клинической динамике (снижение уровней ферритина, С-РБ, снижение объема повреждения легких по данным КТ и др.), в т.ч. к нормализации маркеров дисфункции печени: в среднем по группе, уровни АСТ снижались от 121.3±102.5 ед/л до 45.7±15.7 ед/л (P=0.05), а уровни АЛТ – от 164±155 ед/л до 49±28 ед/л (P=0.049) [13]. В настоящей работе представлены результаты доклинического и клинического исследования эффективности и безопасности ГПЧ Лаеннек при НАЖБП.

Материалы и методы

Доклиническое исследование гепатопротекторных свойств Лаеннека

Эксперименты проводились на самцах белых крыс линии Вистар массой 200–300 г. Животные были разделены на 5 групп по 10 крыс: 1-я группа – интактный контроль, остальные – группы с экспериментальными моделями поражения печени (2 и 3 группы – модель НАЖБП без фиброза, 4 и 5 – модель НАЖБП с фиброзом) [14]. Модель НАЖБП без фиброза, используемая для оценки эффектов Лаеннека для защиты печени от ожирения,

включала введение гепатотоксина тетрахлоруглерода CCl_4 подкожно в течение 4 последовательных дней в дозе 0.2 мл/кг после чего животным в группе 3 вводили Лаеннек (подкожно) в течение 5 последовательных дней в дозе 3.6 мл/кг. Модель НАЖБП с фиброзом была вызвана введением 1 мл/кг CCl_4 подкожно (2 раза/нед, 12 нед.). Затем, вводили Лаеннек в дозе 3.6 мл/кг в течение 5 недель.

Клиническое исследование пациентов с НАЖБП

В клиническом исследовании приняли участие амбулаторные пациенты с НАЖБП (n=60, средний возраст 47±9 лет), обследованные в гастроэнтерологическом

отделении военного госпиталя № 103 Республики Вьетнам. Половина пациентов (n=30) получала Лаеннек (2 мл/сут в/м, 4 нед.), а другая половина – не

получала (контроль). Специальной коррекций диеты или какой-либо стандартной терапии в обеих группах не использовалось (за исключением нахождения в госпитале и приёма пациентами стандартной госпитальной диеты).

Пациенты первой группы получали монотерапию Лаеннеком (2 мл/сут, в/м) 5 дней в неделю в течение 4 недель. В данном исследовании применялась стандартная доза ГПЧ, рекомендованная производителем; 4-недельный период лечения также был выбран в соответствии с рекомендациями производителя и результатами клинических исследований данного продукта в Кореи и Японии (всего 20 инъекций). Промежуточное обследование проводилось через две и через четыре недели после начала исследования. Эффективность лечения оценивалась по уровням АЛТ, АСТ, ГГТ в крови, безопасность – по частотам встречаемости нежелательных реакций и оценке изменений результатов анализов крови и мочи.

Критерии включения в исследование

- Возраст 18 лет или старше на момент регистрации в исследовании.
- Диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), выставленный в соответствии с критериями EASL-EASD-EASO [15] в форме ранней стадии НАСГ (фиброз отсутствует или незначительный) [16].
- АЛТ на момент первичного обследования в 1.5 раза выше верхней границы нормы.
- Подписание пациентом или его законным представителем документа о добровольном согласии на участие в исследовании.

Критерии исключения

- Отклонение от нормы ферментов печени по другим причинам, таким как гепатит В, гепатит С.
- Наличие одного из следующих заболеваний: декомпенсированный цирроз с баллом Чайлд-Пью ≥ 13 , гепатоцеллюлярный рак, метаболические нарушения, тяжелая дисфункция почек, тяжелое респираторное заболевание, заболевания сердечнососудистой системы и/или серьезные психические расстройства, инфекционные заболевания (включая туберкулез)
- Применение запрещенных лекарственных препаратов, не соответствующих, по мнению персонала исследования, требованиям протокола исследования.
- Использование любого лекарственного препарата, полученного из плаценты, в течение 6 месяцев до участия в исследовании.
- Наличие в анамнезе сведений об аллергических реакциях на изучаемый препарат или любой экспериментальный препарат животного происхождения/белковый антиген (сыпь, повышенная температура, суд), аллергии или непереносимости экстрактов печени или витамина В2.
- Пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях других лекарственных препаратов.
- Беременные, женщины в период грудного вскармливания.

Массив информации о пациенте, собираемый в ходе исследования

- Демографические сведения (пол, дата рождения, возраст и др.)
- Хирургический анамнез, связанный с заболеванием внутренних органов
- Жизненно важные показатели: пульс, температура тела, артериальное давление
- Физикальный осмотр: оценка заболевания печени
- Результаты диагностики с помощью методов визуализации и тесты на функциональную активность печени для исключения гепатита В, гепатита С, а также заболевания печени, отличного от АБП и НАЖБП, в соответствии с принятой клинической практикой.
- Биохимические исследования (ферменты печени, состояние почек), и гематологические показатели общего анализа крови
- Тест на беременность (у женщин детородного возраста)
- Лекарственные препараты, принимаемые пациентом на момент обследования
- Оценка статуса пациента по критериям потребления алкоголя (опросник AUDIT) и психического состояния (опросник Бека)
- Нежелательные реакции
- Оценка соблюдения режима лечения

Статистические методы

Описательная статистика (среднее и стандартное отклонение) различных параметров исследования (уровни АСТ, АЛТ, ГГТ и др.) оценивалась

Клиническое исследование проведено в соответствии с этическими принципами согласно положениям Хельсинской декларации, а также правилам и этическим стандартам министерства здравоохранения Республики Вьетнам для исследований с участием человека. Процедуры и тесты, использованные в данном исследовании, не отличались от принятых в клинической практике. Пациент с диагнозом НАЖБП, соответствующий критериям включения и исключения, приглашался стать участником исследования. Пациенты получали для ознакомления документ об информированном согласии на участие в исследовании. Если пациент был согласен участвовать в исследовании, он подписывал документ об информированном согласии, после чего в отношении него выполнялись процедуры, предусмотренные планом исследования. Участие в исследовании было полностью добровольным, и отказ от участия не влиял на получение медицинской помощи.

- АЛТ на момент первичного обследования в 1.5 раза выше верхней границы нормы.
- Подписание пациентом или его законным представителем документа о добровольном согласии на участие в исследовании.

- Использование любого лекарственного препарата, полученного из плаценты, в течение 6 месяцев до участия в исследовании.
- Наличие в анамнезе сведений об аллергических реакциях на изучаемый препарат или любой экспериментальный препарат животного происхождения/белковый антиген (сыпь, повышенная температура, суд), аллергии или непереносимости экстрактов печени или витамина В2.
- Пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях других лекарственных препаратов.
- Беременные, женщины в период грудного вскармливания.

- Биохимические исследования (ферменты печени, состояние почек), и гематологические показатели общего анализа крови
- Тест на беременность (у женщин детородного возраста)
- Лекарственные препараты, принимаемые пациентом на момент обследования
- Оценка статуса пациента по критериям потребления алкоголя (опросник AUDIT) и психического состояния (опросник Бека)
- Нежелательные реакции
- Оценка соблюдения режима лечения

посредством парного t-теста или теста Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи между исходами лечения (классифицированными по степени изменения

АСТ и АЛТ), применялась логистическая регрессия с итоговыми переменными, которые относились к бинарным или ранжированным, а также были

изучены независимые переменные, включая возраст, продолжительность заболевания и показатели тестов на функциональную активность печени.

Результаты

Исследования ГПЧ Лаеннек на доклинической модели НАЖБП показали достоверное уменьшение прогрессирования фиброза печени на фоне улучшения показателей липидного метаболизма без отрицательного воздействия на другие системы организма. В клини-

ческом исследовании показана эффективность препарата Лаеннек для нормализации функции печени у пациентов с НАЖБП (включая симптоматику, уровни АСТ и АЛТ) при полном отсутствии каких-либо системных побочных эффектов.

Результаты доклинического исследования

Лёгкая форма модели НАЖБП у крыс (без фиброза) вызывалась кратковременным (4 сут) подкожным введением тетрахлоруглерода в малых дозах (0.2 мл/кг) с последующим введением ГПЧ. Воспроизведение модели НАЖБП приводило к увеличению размеров печени. В предварительном эксперименте в группе животных, получавших низкодозные инъекции Лаеннека в дозе 1.2 мл/кг отмечено значительное уменьшение размеров печени в сторону уровня нормы. В группе животных, получавших 3.6 мл/кг Лаеннека, в дополнении к нормализации размеров печени, отмечено значительное снижение липидемии, в т.ч. общего холестерина. Таким образом, доза Лаеннека 3.6 мл/кг более эффективна.

Модель НАЖБП с фиброзом воспроизводилась посредством долговременного (12 нед.) введения

тетрахлоруглерода в высоких дозах (1 мл/кг). Затем, осуществлялось введение ГПЧ Лаеннек в дозе 3.6 мл/кг в течение продолжительного времени (5 недель, 3 раза в неделю). Наблюдалось восстановление размеров и функции печени уже через 2 недели, причем наблюдаемый гепатопротекторный эффект сохранялся и через 6 недель после прекращения введения ГПЧ. Начиная с 4 недели, введение ГПЧ происходила нормализация липидного метаболизма печени.

Эксперименты на крысах с НАЖБП и на интактных контролях показали отсутствие отрицательного действия ГПЧ Лаеннек на центральную нервную систему, функцию дыхания, артериальное давление, работу сердца, периферические кровеносные сосуды.

Результаты клинического исследования пациентов с НАЖБП

Статистический анализ данных пациентов с НАЖБП, участвовавших в исследовании (n=60), показал, что их средний возраст составлял 47±9 лет, самому молодому пациенту было 24 года, а самому старшему - 72 года. В соответствии с результатами анализа распределения медианный возраст пациентов составил 50 лет. В исследованной выборке практически не наблюдалось пациентов с избыточным весом (рис. 1).

Были оценены изменения в симптоматике НАЖБП обследуемых в динамике терапии. Оценка симптомов заболевания печени была проведена при первичном обследовании, после 2 и 4 недель лечения. Производилось распределение пациентов по следующим категориям «наличие симптомов», «отсутствие симптомов» и «снижение интенсивности симптомов на 50% по сравнению с исходным состоянием». Курс лечения Лаеннеком приводил к достоверному и выраженному снижению таких симптомов НАЖБП, как боль в печени, вздутие в области брюшной полости, утомляемость, анорексия (рис. 2). При этом, в контрольной группе не наблюдалось достоверной динамики: количества пациентов в соответствующих категориях изменились всего на 15–20%.

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что 80% пациентов сообщали об усталости при первичном обследовании. При терапии Лаеннеком, на усталость жаловались только 10.6% пациентов (через 2 недели) и 4.7% пациентов (через 4 недели). Симптомы анорексии изменились аналогичным образом: исходно, симптомы анорексии отмечены у 63.5% пациентов, при этом было отмечено очень

существенное снижение данного показателя до 5.9% уже через 2 недели.

Терапия ГПЧ способствовала снижению таких типичных жалоб пациентов с НАЖБП, как болевые ощущения в области печени и вздутие живота. Основное снижение встречаемости этих жалоб происходило в течение первых двух недель терапии (боли в печени: снижение с 59% до 12%, вздутие живота: снижение с 55% до 5%). В две последующие недели не наблюдалось дальнейшего достоверного снижения частоты встречаемости этих симптомов. Подчеркнем, что в контрольной группе не было найдено достоверно значимого снижения частот этих симптомов.

Шкала Бека используется для оценки психического статуса пациентов. Результаты показали, что средний балл снизился с 4.9 при первичном обследовании до 1.4 балла после курса Лаеннека. Следует отметить, что балл по шкале Бека менее 14 соответствует хорошему эмоционально-психическому состоянию человека, так что в данном случае снижение балла не являлось клинически значимым.

Средние значения уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ) на момент начала лечения в обеих группах были существенно выше интервала нормы (АСТ – 111±12 Ед/л, АЛТ – 103±8 Ед/л, ГГТ – 462±60 МЕ/л). Через 2 недели терапии ГПЧ было отмечено достоверное снижение уровней АСТ (53±4 Ед/л, контроль: 99±14 Ед/л, P<0.001), АЛТ (71±6 Ед/л, контроль: 92±7 Ед/л, P<0.001) и ГГТ (260±21 МЕ/л, контроль: 384±74 Ед/л, P<0.001). После 4 недель лечения показатели

Рисунок 1. Демографические характеристики группы пациентов с НАЖБП (n=60) на день 0. А) Функция распределения возрастов по выборке, Б) Значения возраста в подгруппах мужчин и женщин, В) Функция распределения роста, Г) Значения веса у мужчин и женщин.
 Figure 1. Demographic characteristics of the group of patients with NAFLD (n=60) on day 0. A) Age distribution function for the sample, B) Age values in subgroups of men and women, C) Height distribution function, D) Weight values for men and women.

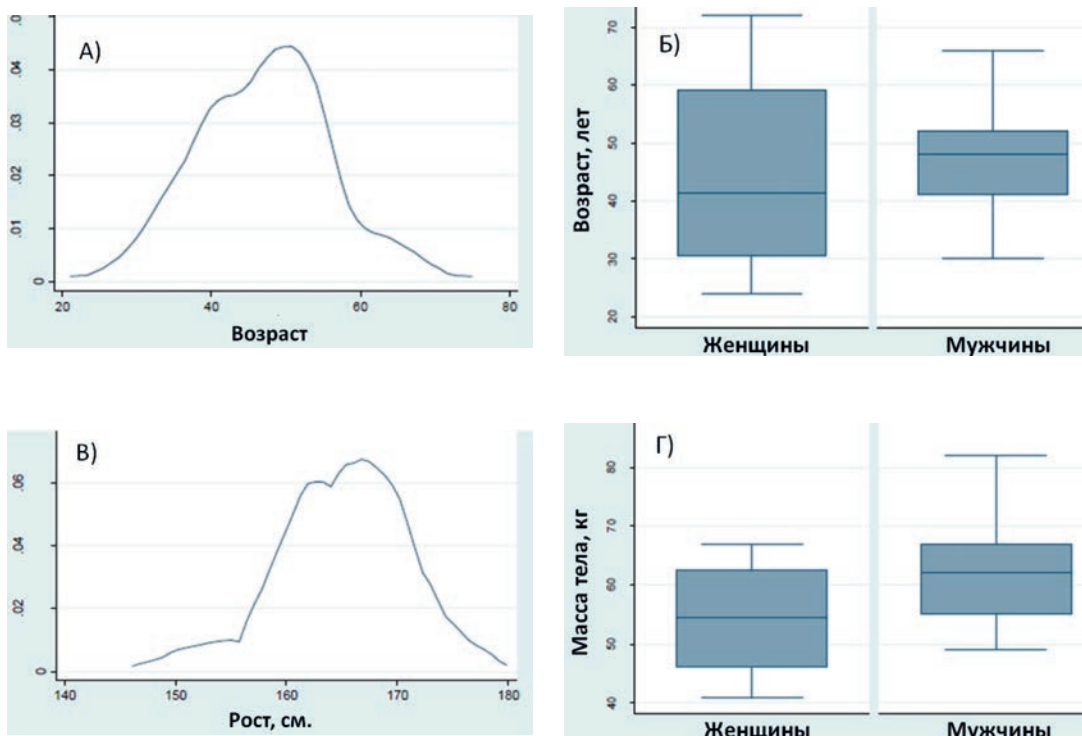
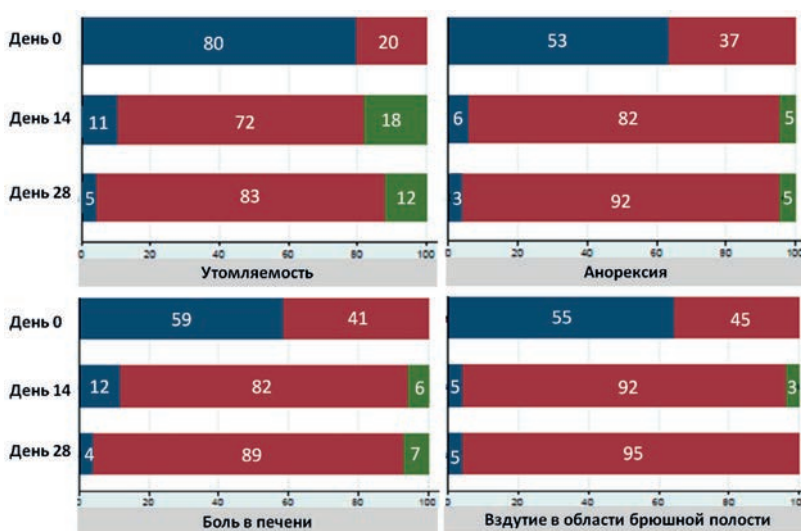


Рисунок 2.

Симптоматика НАЖБП в динамике лечения. Частоты встречаемости каждого из симптомов подсчитывались по трём категориям: «наличие симптомов» (синие полоски), «отсутствие симптомов» (зелёные полоски) и «снижение интенсивности симптомов на 50% по сравнению с исходным состоянием» (красные полоски).
 Symptoms of NAFLD in the dynamics of treatment. The frequencies of occurrence of each of the symptoms were calculated in three categories: "presence of symptoms" (blue bars), "no symptoms" (green bars) and "50% decrease in the intensity of symptoms compared to baseline" (red bars).

Figure 2.



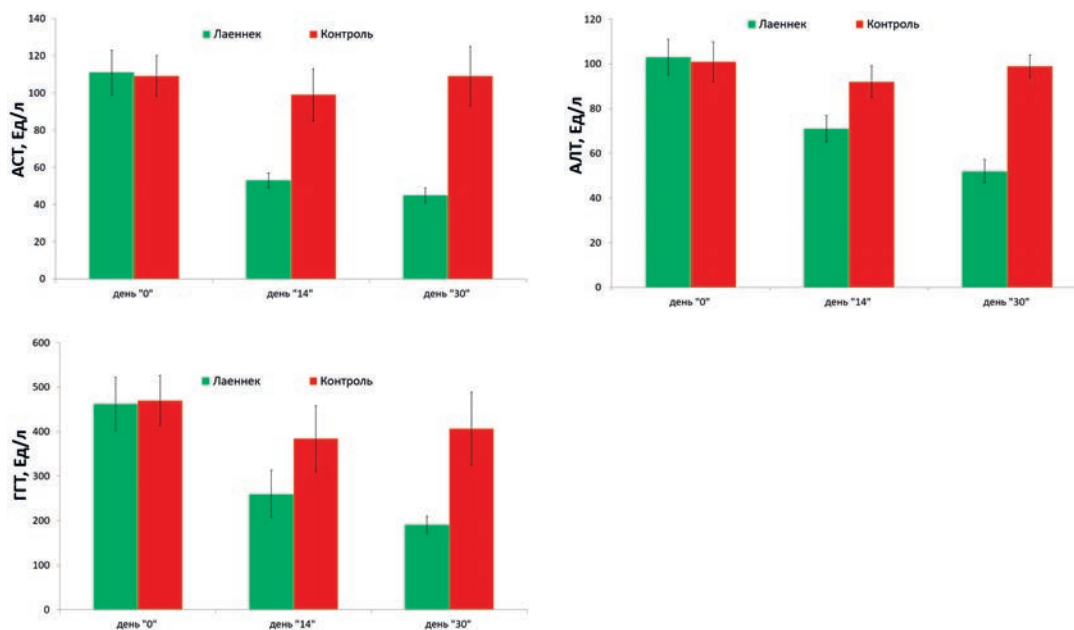
достоверно снизились в сторону нижней границы интервала нормы: АСТ – 45±4 Ед/л, АЛТ – 52±5 Ед/л, ГГТ – 191±19 МЕ/л (все P<0.05 по сравнению со значениями на 2-й неделе) на фоне отсутствия положительной динамики уровней АСТ, АЛТ, ГГТ в группе контроля (рис. 3).

В среднем по группе 1, уровень АЛТ наиболее интенсивно снижался в течение первых двух недель курса ГПЧ. После 2-й недели лечения у 47% пациентов было отмечено снижение уровней АЛТ до значений меньше в 1.2 раза верхней границы нормы, а у 59% пациентов показатели АЛТ были в 1.5 раза меньше верхней границы нормы. После 4-й недели лечения у 79% пациентов (95% ДИ

70%...87%) уровень АЛТ снизился более чем на 20% по сравнению с исходными показателями. Процент пациентов с нормальными показателями АЛТ (менее 47 Ед/л) после 4-й недели лечения составил 49%, а в группе контроля – 7%. Регрессионный анализ респондеров показал, что возраст, пол, медицинский анамнез, уровни других ферментов печени и другие биохимические и гематологические показатели не являются предикторами ответа уровней АЛТ на терапию ГПЧ.

Средний показатель АСТ при проведении первичного обследования составлял 115 Ед/л (95% ДИ 87.9–141.9), а применение ГПЧ приводило к снижению АСТ до 53 Ед/л (95% ДИ 46.7–59.4) после 2

Рисунок 3.
АСТ, АЛТ, ГГТ в динамике лечения.
Figure 3.
AST, ALT, GGT in the dynamics of treatment.



недель лечения, и до 47 Ед/л (95% ДИ 38.7–56.1) после 4-й недели. Снижение АСТ не менее чем на 20% по сравнению с исходными показателями удалось достигнуть у 77% пациентов через 2 недели и 79% через 4 недели.

Через 2 недели лечения уровни АСТ опустились до значений в 1.2 раза ниже верхней границы нормы (50 Ед/л) у 63.4% пациентов, а до значений в 1.5 раза ниже верхней границы нормы – у 71% пациентов. Процент пациентов с уровнями АСТ, достигшими интервала нормы, составил 59.8% в группе Лаеннека и только 8% в группе контроля.

Среднее значение ГГТ составило 462 МЕ/л при первичном обследовании (95% ДИ 343–583). Через две недели применения Лаеннека установлено снижение до 260 МЕ/л (95% ДИ 209.8–310.5), а через 4 недели – до 192.7 МЕ/л (95% ДИ 150.7–234.7).

Также, были проведены измерения уровней билирубина. Средние значения билирубина при первичном обследовании составило 22.5 ммоль/л (95% ДИ 18.4–26.6), через две недели терапии снизилось до 13.4 ммоль/л (95% ДИ 12.1–14.6). Через 4 недели не было отмечено дальнейшего достоверно снижения уровней билирубина (15 ммоль/л, 95% ДИ 12.5–14.7).

Таким образом, уже в течение 2 недель инъекционное применение препарата Лаеннек в/м способствует восстановлению функции поврежденной печени и с точки зрения клинической симптоматики НАЖБП, и с точки зрения нормализации уровней таких важных биомаркёров функции печени, как АЛТ, АСТ и ГГТ. В ходе данного исследования у 79.4% пациентов (95% ДИ 70%-87%) показатель АЛТ снизился более чем на 20%. Кроме того, у 49% уровни АЛТ достигли нормы после полного курса терапии ГПЧ.

Сравнение полученных данных с результатами исследования в Японии показало, что частота встречаемости респондеров с НАЖБП на терапию ГПЧ Лаеннек существенно не отличается от

результатов, полученных в настоящем исследовании (снижение АЛТ на 20% и более после 4 недель терапии отмечено у 80% пациентов). Полученные результаты сопоставимы и с результатами исследования, проведенного в Южной Корее, где у 72% пациентов было отмечено снижение АЛТ на 20% по сравнению с данным на день «0» [17].

Оценки безопасности ГПЧ Лаеннек показали, что курс инъекций препарата не вызывал статистически значимого изменения показателей клинического или лабораторного гематологического исследования, результатов анализа мочи, уровней других ферментов печени, а также жизненно важных показателей. Не было зафиксировано нежелательных реакций в форме клинических проявлений, связанных с инъекцией препарата. Небольшая часть пациентов (7.6%) сообщила о боли в месте введения препарата. Однако, боль исчезала через 30 минут без дополнительного медицинского вмешательства, поэтому указанная реакция являлась ожидаемым последствием инъекции. Риск появления боли в месте введения препарата оценивался как минимальный, не превышающий аналогичный риск при введении любого другого препарата, используемого в клинической практике, в этой связи было сделано заключение, что данное событие не имеет клинической значимости.

Многофакторный анализ показал, что эффекты ГПЧ практически не зависят от возраста, пола, показателей анамнеза, начальных уровней АСТ, АЛТ, ГГТ и других показателей биохимического анализа крови пациентов. Гематологические показатели (данные общего анализа крови, включая показатели состояния форменных элементов крови, содержание гемоглобина, глюкозы, общего белка) не претерпели существенных изменений в течение клинического исследования. Также, не было установлено никаких достоверных различий для показателей общего анализа мочи.

Заключение

Стандартизированные гидролизаты плаценты человека оказывают комплексное регенераторное воздействие на структуру и функцию печени. Полученные в настоящей работе результаты исследования ГПЧ Лаеннек указывают на перспективность использования этого препарата у пациентов с НАЖБП. Экспериментальные исследования токсического поражения печени крыс тетрахлоруглеродом (модель НАЖБП) показали нормализацию липидного обмена и торможение развития фибротических изменений ткани печени при отсутствии каких-либо неблагоприятных эффектов терапии. В контролируемом исследовании пациентов с НАЖБП (n=60), применение Лаеннека (2 мл/сут в/м, курс 20 инъекций) приводило к достоверному улучшению клинической картины НАЖБП (снижение ощущений вздутия и боли в области печени, усталости, улучшение аппетита) на фоне нормализации биохимических показателей дисфункции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ). При этом, наибольший эффект терапии развивался к концу второй недели монотерапии Лаеннеком (снижение

уровней АСТ на -58 ± 4 Ед/л, АЛТ – на -32 ± 6 Ед/л, ГГТ – на -202 ± 21 МЕ/л, во всех случаях $P < 0.001$ по сравнению с контролем) при отсутствии достоверной положительной динамики в группе контроля. После 4 недель лечения показатели продолжали снижаться в сторону нижней границы интервала нормы и достигли значений вблизи верхних границ интервалов нормы этих биомаркёров (АСТ – 45 ± 4 Ед/л, АЛТ – 52 ± 5 Ед/л, ГГТ – 191 ± 19 МЕ/л, все $P < 0.05$ по сравнению со значениями на 2-й неделе). После 4 недель лечения снижения АСТ на фоне лечения не менее чем на 20% по сравнению с исходными показателями удалось достигнуть у 77% пациентов, уровней АСТ – у 79% пациентов. Не было зафиксировано нежелательных реакций, связанных с использованием препарата. Многофакторный анализ показал, что эффекты ГПЧ не зависят от возраста, пола, показателей анамнеза, начальных уровней АСТ, АЛТ, ГГТ или других показателей биохимического анализа крови пациентов. Таким образом, ГПЧ Лаеннек является эффективным и безопасным средством монотерапии НАЖБП.

Литература | References

- Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Dec 14;134(1):8–19. doi: 10.1097/CM9.0000000000001263.
- Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch.S. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (in Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42.
Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буеверов АО, Драпкина ОМ, Шульпекова ЮО, Цуканов ВВ, Маммаев СН, Маев ИВ, Пальгова ЛК. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42.
- Estes C., Anstee Q. M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain and other countries for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. doi: 10.16/j.jhep.2018.05.036.
- Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175–1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
- Fujii H., Kawada N., JapanStudyGroupOfNafldJsg-Nafld. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 May 29;21(11):3863. doi: 10.3390/ijms21113863.
- Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications*. 2020;4(4):478–92. doi: 10.1002/hep4.1479
- Vu H., Khanh Tuong T. T., Hoang Lan N., Quoc Thang T., Bilgin K., Hoa T., Minh Duc N., The Dung B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness. *ClinTer*. 2023 Jan-Feb;174(1):42–47. doi: 10.7417/CT.2023.2495.
- Yki-Järvinen H., Luukkonen P.K., Hodson L., Moore J.B. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;18(11):770–786. doi: 10.1038/s41575–021–00472-y.
- Jensen T., Abdelmalek M. F., Sullivan S. et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018 May;68(5):1063–1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.
- Bataille V., Ruidavets J. B., Arveiler D., Amouyel P., Ducimetière P., Perret B., Ferrières J. Joint use of clinical parameters, biological markers and CAGE questionnaire for the identification of heavy drinkers in a large population-based sample. *Alcohol Alcohol*. 2003 Mar-Apr;38(2):121–7. doi: 10.1093/alcalc/agg051.
- Said A., Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2017 Jul-Aug;16(4):538–547. doi: 10.5604/01.3001.0010.0284.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Zgoda V. G., Tikhonov O. V. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 21–30. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-203–7–21–30.
Громова О. А., Торшин И. Ю., Тихонова О. В., Згода В. Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7): 21–30. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-203–7–21–30.
- Maksimov V. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D., Gromova O. A. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):55–63. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–55–63.

- Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Лазебник Л. Б., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Громова О. А. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6): 55–63. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63
14. Khabriev R. U. Guidelines for conducting clinical trials of new drugs. Moscow. Medicine, 2005, 360 p. (in Russ.)
Хабриев Р. У. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств, Изд. Медицина, 2005, – 360 С.
15. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
16. Nikonov E. L., Aksenov V. A. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(3):62–69. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed201831262.
Никонов Е. Л., Аксенов В. А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2018;21(3):62–69. doi: 10.17116/profmed201831262.
17. Shimokobe H., Sumida Y., Tanaka S. et al. Human placental extract treatment for non-alcoholic steatohepatitis non-responsive to lifestyle intervention: A pilot study. *Hepatol Res*. 2015 Sep;45(9):1034–1040. doi: 10.1111/hepr.12432.