

В.А. Исаков, д.м.н., профессор, каф. инфекционных болезней государственного Медицинского Университета им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург;

Ю.И. Стернин, д.м.н., доц. кафедры реабилитации и спортивной медицины Медицинской академии последипломного образования, г. Санкт-Петербург;

Г.Ю. Кнорринг, к.м.н., ассистент кафедры терапии и клинической фармакологии Медицинской академии последипломного образования, г. Санкт-Петербург.

Роль системной энзимотерапии в лечении гриппа и ОРЗ

Введение

Грипп остается серьезной медико-социальной проблемой современного здравоохранения. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по своей социальной значимости, огромному ущербу, наносимому здоровью населения и экономике развитых страны, находятся на первом месте среди всех болезней человека. Частота заболеваемости ОРВИ и гриппом превышает суммарную заболеваемость всеми остальными инфекциями. В эпидемические периоды на их долю приходится 10–50% временной нетрудоспособности населения. В остальные годы грипп и ОРВИ составляют до 40% всех заболеваний взрослых, зарегистрированных в поликлиниках, более 80% всей инфекционной патологии и более 60% заболеваний среди детей. [1, 4, 9].

Наиболее часто течение гриппа и ОРЗ осложняет острая внебольничная пневмония, которая регистрируется у 2–17% всех больных гриппом и у 15–46,3% госпитализированных пациентов. Пневмонии отягощают и удлиняют течение гриппа и являются основной причиной инвалидизации и смерти больных [3, 5].

Тактика лечения больных тяжелыми формами гриппа и ОРЗ охватывает широкий спектр медикаментозной и сопутствующей терапии: помимо этиотропных противогриппозных препаратов, специфических иммуноглобулинов, препаратов интерферонов, антибиотиков, гормонов, оно включает ряд других патогенетических средств, действие которых направлено на коррекцию нарушенных функций организма [3, 5, 7, 20].

Использование энзимов (ферментов) при лечении различных заболеваний дыхательных путей имеет давнюю историю. Известны противовоспалительный, разжижающий эффекты в отношении секретов верхних и нижних дыхательных путей, муколитическое действие энзимов, способность повышать активность клеток

иммунной системы. Для указанных целей используются трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза и некоторые другие ферменты. Также хорошо известна способность энзимов повышать концентрации антибактериальных средств в очагах воспаления, в том числе, и в легочной ткани [7, 10, 24].

Метод системной энзимотерапии (СЭТ) основан на кооперативном терапевтическом воздействии целенаправленно составленных смесей гидролитических ферментов растительного и животного происхождения и рутина. Благодаря влиянию на ключевые патофизиологические процессы в организме, препараты СЭТ обладают противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим, иммуномодулирующим и вторично-аналгезирующим действием.

В 30–50-е годы прошлого века профессор Макс Вольф теоретически обосновал возможность лечения заболевания с помощью смесей ферментов растительного и животного происхождения. Впоследствии были созданы ряд полиферментных препаратов, применяемых перорально и оказывающих системное действие. Первым препаратом, который начал промышленным способом производиться в Германии с 1959 г., стал Вобэнзим, сбалансированная смесь гидролаз животного и растительного происхождения, в которую включен рутин. Вобэнзим оказался эффективным в лечении различных заболеваний воспалительного генеза, сопровождающихся нарушением микроциркуляции [15].

Многочисленные клинические исследования последних лет показали, что препараты СЭТ удовлетворяют главному терапевтическому принципу: безопасность и высокая эффективность при хорошей переносимости, что и определяет широкий спектр их клинического применения, в т.ч. в пульмонологии [1, 4, 12, 25].

Механизмы системной энзимотерапии

Сочетание в препаратах СЭТ (Вобэнзим, Флогэнзим) растительных и животных ферментов, обладающих разной субстратной специфичностью, позволяет добиться синергичного, кооперативного воздействия на разных этапах лечения воспалительных процессов, нарушений микроциркуляции и иммунных расстройств.

СЭТ повышает эффективность лечения различных заболеваний органов дыхания [1, 2, 3, 5–8, 11–14, 16, 17, 26–28] за счет:

- ◆ противовоспалительного действия;
- ◆ усиления эффективности антибактериальных средств;
- ◆ снижения токсичности антибиотиков;
- ◆ собственной фибринолитической активности;
- ◆ улучшения состояния микроциркуляторного русла, в т.ч. в очагах воспаления;
- ◆ снижения содержания провоспалительных интерлейкинов;
- ◆ модуляции гуморального и клеточного иммунитета;
- ◆ расщепления циркулирующих и фиксированных в тканях иммунных комплексов;
- ◆ антигистаминной, антисеротониновой и антикалькреиновой активности.

Механизмы реализации терапевтического воздействия препаратов СЭТ достаточно хорошо освещены в отечественной и зарубежной литературе, например, вопросы всасывания перорально назначаемых энзимов, где показаны не только возможность проникновения интактных энзимов в кровь, но и сохранение их специфической и неспецифической активности, взаимодействие с ингибиторами плазмы крови (главным образом, с α 2-макрोगлобулином), вопросы фибринолитического и иммунотропного воздействия экзогенных протеиназ [7, 10, 12, 15, 21–23, 29–30].

Способность отдельных протеаз и их комбинаций повышать концентрацию антибиотиков в крови, облегчать их проникновение в ткани и тем самым повышать их эффективность известна уже давно. Считается, что эти эффекты протеаз неспецифичны и опосредованы влиянием на процессы всасывания и транспорта антибиотиков, улучшением реологических свойств крови и состояния микроциркуляторного русла в очаге воспаления [10, 18–19, 21].

Описано влияние энзимов, входящих в препараты СЭТ, на формирование бактериальных биопленок. Показано, что ферменты угнетают образование биопленок и потенцируют действие антибиотиков на находящиеся в составе уже сформировавшихся сообществ бактерии, по-видимому путем улучшения проникновения антибактериальных средств внутрь колоний [18]. Работы Теца В.В. и соавт. (2009), обнаружили еще одно важнейшее свойство энзимов: они способны уменьшать передачу факторов резистентности (например, плазмидами) в смешанных сообществах микроорганизмов [19]. Эти факты являются еще одним значимым аргументом в пользу назначения препаратов СЭТ в сочетании с антибиотиками.

Опыт применения системной энзимотерапии при патологии дыхательных путей

Отдельным разделом применения системной энзимотерапии является использование ее при заболеваниях верхних дыхательных путей, находящихся в поле зрения ЛОР-врачей. При этом эксплуатируются все вышеперечисленные свойства препаратов СЭТ (противовоспалительное, противоотечное, фибринолитическое, способность повышать эффективность антибиотиков, иммунокорректирующее), подобный опыт хорошо представлен в зарубежной и отечественной литературе [2, 25, 31].

Описан положительный опыт применения СЭТ при хронических обструктивных болезнях легких и бронхиальной астме (Трофимов В.И. и соавт., 1999 г.; Сизякина Л.П. и соавт., 2004), муковисцидозе (Гембицкая Т.Е. и соавт., 1998), хроническом необструктивном бронхите у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (Рыбаченко В.В. и соавт., 1998–2003), некоторых острых и хронических болезнях органов дыхания у детей [1, 8, 11–15, 27–28].

Достаточно показательное многоцентровое ретроспективное исследование (14 центров в Чешской республике) эффективности Вобэнзима в качестве иммуномодулятора у часто болеющих детей с рецидивирующими ОРЗ [1, 31]. В исследование включили 468 больных в возрасте от 3 до 18 лет с частотой ОРЗ от 3 до 11 раз в год. В одной группе больных применяли бактериальные иммуномодуляторы (БИМ), в другой – Вобэнзим. Основными критериями оценки были число эпизодов ОРЗ за год и число курсов антибактериальной терапии за год.

В обеих группах произошло статистически значимое снижение основных исследуемых параметров, но более значимые результаты были получены в группе СЭТ. В группе СЭТ произошло снижение среднего количества воспалений дыхательных путей с 5,3 до 2,2 ($p < 0,001$). В группе БИМ произошло снижение с 5,2 до 3,4 ($p < 0,001$); разница между группами – $p < 0,001$. Среднее количество курсов лечения антибиотиками снизилось в группе СЭТ с 2,7 до 0,8 ($p < 0,001$), в группе БИМ с 2,7 до 1,6 ($p < 0,001$); разница между группами – $p < 0,001$.

Таким образом, Вобэнзим достоверно лучше, чем БИМ, снижал частоту рецидивов и количество курсов антибиотиков [1].

Системная энзимотерапия при гриппе и ОРЗ

Под нашим наблюдением находились 86 взрослых больных неосложненными и осложненными формами гриппа (большинство пациентов имели среднетяжелые формы заболевания) в возрасте 18–50 лет. У 36 больных был диагностирован неосложненный грипп, 50 человек имели грипп и ОРЗ, осложненные пневмонией. Лабораторно у 85% больных подтвержден грипп типа А (А/Н1N1 или А/Н3N2), у остальных больных диагностированы ОРЗ негриппозной этиологии.

Лабораторное обследование, кроме общеклинических методов, включало серологические, биохимические, иммунологические, вирусологические, бактериологические, иммунофлюоресцентные методы исследования. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью оценки критериев Стьюдента, а также методом углового преобразования Фишера.

Вобэнзим назначали больным неосложненным гриппом по 5 таблеток 3 раза в сутки 7 дней, при гриппе, осложненном пневмонией по 7 таблеток 3 раза в сутки 7 дней, затем еще 7 дней по 5 таблеток 3 раза в сутки. Вобэнзим назначается за 30 минут до еды, запивается большим количеством воды (200 мл).

Оценку клинической эффективности таблеток Вобэнзима проводили по следующим критериям: длительность и интенсивность температурной реакции; продолжительность симптомов интоксикации; динамика развития катаральных симптомов (кашель, насморк, боли в горле); частота осложнений.

Вобэнзим назначался 20 больным неосложненным гриппом. Пациенты группы клинического контроля получали только базисную терапию (БТ) – антигриппин, отхаркивающие и симптоматические средства. Как видно из таблицы 1, у больных, получавших Вобэнзим, продолжительность лихорадки в 1,8 раза, а интоксикации – в 1,4 раза короче, чем в группе лиц на БТ. Менее продолжительными были катаральный синдром и длительность болезни.

В основной группе больных, получавших Вобэнзим, в 3,4 раза реже регистрировались осложнения (табл. 1). Так, у 3 больных основной группы отмечены следу-

ющие осложнения (15%): в одном случае обострение хронического бронхита, у 2 больных – острый синусит. В группе БТ осложнения отмечены у 9 больных (56,2%): у 4 – поражение ЛОР-органов, у 3 – обострение хронического бронхита, у 2 – очаговая пневмония. Таким образом, назначение Вобэнзима способствовало более легкому течению гриппа, достоверно реже развивались осложнения.

В комплексную терапию 30 больных гриппом, осложненным пневмонией, был включен Вобэнзим, назначавшийся одновременно с антибиотиками в течение 2 недель (табл. 2). Продолжительность основных клинических симптомов болезни была достоверно меньше при назначении Вобэнзима: лихорадка ($9,8 \pm 0,2$ и $6,9 \pm 0,2$ дня соответственно), катаральный синдром ($18,6 \pm 0,6$ и $14,2 \pm 0,25$ дня) и продолжительность койко-дня ($25,0 \pm 1,3$ и $21,2 \pm 0,9$ дня соответственно), быстрее исчезали (рентгенологические) инфильтративные изменения в легких. Последнее обусловлено, на наш взгляд, более высокой концентрацией антибиотиков в месте воспаления при совместном использовании СЭТ, а также улучшением реологических свойств крови и микроциркуляции в легочной ткани, активизацией макрофагов.

Короче были интоксикация и длительность заболевания, однако эти различия были недостоверны. Важно отметить, что на фоне Вобэнзима в 2,2 раза реже отмечалось затяжное течение внебольничной пневмонии (6,6 и 15% соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, включение Вобэнзима в терапию гриппа, осложненного пневмонией, способствует более доброкачественному течению основного заболевания (табл. 2).

Таблица 1. Оценка клинической эффективности Вобэнзима в терапии неосложненного гриппа

Клинические симптомы	Вид терапии и длительность симптомов (в днях)	
	БТ+Вобэнзим (n=20)	Базисная терапия (n=16)
Лихорадка	$3,0 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,5^*$
Интоксикация	$4,0 \pm 0,25$	$6,8 \pm 0,6^*$
Катаральный синдром	$5,8 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,26$
Длительность болезни	$7,7 \pm 0,3$	$8,8 \pm 0,4$
Число больных с осложнениями	3 (15%)	9 (56,2%)*

Обозначение: * – $p < 0,05$. БТ – базисная терапия.

Таблица 2. Результаты лечения Вобэнзимом больных гриппом, осложненным пневмонией

Клинические показатели	Базисная терапия	БТ+Вобэнзим
	($M \pm m$; в днях)	($M \pm m$; в днях)
Лихорадка	$9,8 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,2^*$
Интоксикация	$12,2 \pm 0,5$	$9,5 \pm 0,3$
Катаральный синдром	$18,6 \pm 0,6$	$14,2 \pm 0,25^*$
Длительность заболевания	$28,6 \pm 0,4$	$25,0 \pm 1,0$
Инфильтративные изменения в легких (рентгенологические)	$18,0 \pm 1,1$	$12,3 \pm 1,3^*$

Обозначения: * – $p < 0,05$.

Таблица 3. Изменение функции внешнего дыхания у больных гриппом, осложненным пневмонией, под влиянием лечения

Вид нарушений вентиляции	Степень выраженности	БТ+Вобэнзим (n=30)		БТ (n=20)	
		До лечения (абс.ч., %)	После лечения (абс.ч., %)	До лечения (абс.ч., %)	После лечения (абс.ч., %)
Рестриктивные	1–111	18–60%	4–13,3%	13–65%	6–30%
Обструктивные	1–11	3–10%	2–6,6%	3–15%	3–15%
Смешанные	1–11	3–10%	–	2–10%	–
Всего с нарушениями вентиляции		24–80%	6–19,9%	18–90%	9–45%
Норма		3–10%	14–46,2%	1–5%	4–20%
Условная норма		3–10%	10–33,9%	1–5%	7–35%

Обозначения: БТ – базисная терапия.

Представляло интерес оценить влияние Вобэнзима на показатели Т–клеточного звена иммунитета. Видно, что в основной группе больных после курса Вобэнзима достоверно возросли относительные показатели основных иммунорегуляторных клеток: CD3+ клеток ($42,1 \pm 1,6$ и $56,0 \pm 1,8$ соответственно), CD4+ лимфоцитов ($18,6 \pm 1,4$ и $32,6 \pm 2,0$), а также иммунорегуляторного индекса, активность натуральных киллеров и функциональная активность иммуноцитов в РБТЛ. Это принципиально важно, так как именно состояние Т–клеточного звена иммунитета определяет характер выздоровления организма от вирусных инфекций. При выписке в этой группе лиц достоверно реже регистрировались измененные показатели Т–иммунитета (10 и 20% соответственно).

В группе клинического контроля (БТ) сохранялись сниженными показатели иммунитета, а также пониженная функциональная активность иммуноцитов в РБТЛ. Отмечено достоверное повышение ИРИ (1,02 и 1,65 соответственно), однако его значение еще оставалось ниже нормы (норма ИРИ – 2,0). В целом такие изменения иммунного гомеостаза способствуют более длительной антигенемии, незавершенности процессов фагоцитоза, более частому затяжному клиническому течению пневмоний с поздней санацией организма.

Нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) по обструктивному, рестриктивному или смешанному типу выявлено у 40% больных неосложненным гриппом А (H1N1) и у всех больных с осложненным течением заболевания (табл. 3). При неосложненном гриппе преобладали умеренно выраженные нарушения вентиляции по обструктивному типу, а у больных осложненным гриппом – по рестриктивному типу, в меньшей степени по обструктивному и смешанному типу. К моменту выписки из стационара у больных сохранялись умеренно выраженные нарушения ФВД по рестриктивному и обструктивному типам в группе леченных Вобэнзимом в 2,2 раза реже по сравнению с больными группы БТ (19,9 и 45% соответственно).

Таким образом, учитывая широкий спектр биологического действия препаратов СЭТ и хорошую их переносимость, можно рекомендовать использование Вобэнзима в комплексном лечении больных неосложненными и осложненными формами гриппа и ОРЗ.

Эти данные коррелируют и с данными Шмелева Е.И. и соавт, 2009, также отметивших улучшение характера течения внебольничной пневмонии при использовании Вобэнзима в комплексном лечении [20]. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано достоверное ускорение купирования основных симптомов пневмонии к 7–10-му дню – как субъективных, так и выявляемых врачом (выделение гнойной мокроты, кашель, хрипы в легких, лихорадка), а также и лабораторных (лейкоцитов, СОЭ, С-реактивный белок) и рентгенологических (частота выявления инфильтративных признаков в группе контроля на 10-й день составила $29,6 \pm 8,9\%$ против $7,1 \pm 4,9\%$ в группе получавших вобэнзим пациентов, $p < 0,05$). При оценке качества лечения через 1 месяц также отмечено различие в группах: остаточные симптомы перенесенной пневмонии сохранялись у $44,4 \pm 9,7\%$ пациентов контрольной группы и у $21,4 \pm 7,9\%$ больных, получавших вобэнзим, т.е. более, чем в 2 раза чаще. Фармако-экономические расчеты позволили оценить и финансовую выгоду включения СЭТ в схемы лечения: общая стоимость лечения сокращалась за счет быстрого достижения максимальной эффективности терапии, уменьшения расхода медикаментов, снижения длительности пребывания больного в стационаре, сроков нетрудоспособности (в среднем, на 3,1 дня).

Таким образом, опубликованный опыт применения Вобэнзима и Флогэнзима при широком круге заболеваний верхних и нижних дыхательных путей подтверждает клиническую эффективность и перспективность СЭТ. Однако современные требования диктуют необходимость проведения широкомасштабных исследований в соответствии со стандартами GCP и принципами доказательной медицины для определения места СЭТ в пульмонологии.

Список литературы находится в редакции