

В.А. МОЛОЧКОВ,
Г.Ю. КНОРРИНГ,
Г.Ф. РОМАНЕНКО

Отделение
дерматовенерологии
и дерматоонкологии
МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
Москва;
Кафедра терапии
и клинической
фармакологии
Медицинской академии
последипломного
образования,
Санкт-Петербург

Рациональная ферментотерапия в дерматовенерологии

Современная медицина, ко всеобщему сожалению, стала достаточно агрессивна. Осознание необходимости контроля применения лекарств привело к изучению не только основных, но и побочных действий лекарств, анализу лекарственных взаимодействий и осложнений. Приоритет в плане безопасности следует отдавать эффективным натуральным препаратам. Именно эти препараты позволяют оказывать положительное влияние на организм, не навредив глубинным эндогенным процессам, обеспечивающим его жизнедеятельность, защитные реакции, процессы репарации после любых вмешательств. Ключевую роль в патогенезе данного дерматоза играют аутоиммунные реакции к коллагену, возникающие вследствие высокого уровня антигенной коллагеновой стимуляции.

Известно, что ферменты, являясь биологическими катализаторами, участвуют во всех системных процессах и каскадных реакциях, обеспечивают регуляцию иммунной системы организма, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, воспаления, репаративных и обменных процессов. В связи с этим большой интерес представляет метод **системной энзимотерапии**, известный в Европе с 1959 года, концепцию которого составляет применение комплекса протеолитических ферментов (энзимов).

Препараты системной энзимотерапии (СЭТ) – Вобэнзим, Флогэнзим, Вобэ-Мугос-Е – выпускаются

компанией «Мукос Фарма», Германия. Основным из них является препарат Вобэнзим (Mucos Pharma, Германия; регистрационный № 011530/01 от 19.02.2010).

Эффект препаратов СЭТ основан на кооперативном терапевтическом воздействии целенаправленно составленных гидролитических ферментов растительного и животного происхождения (4, 10) (см. таблицу).

Вобэнзим на протяжении более чем 50 лет широко используется во всем мире в первую очередь инфекционистами, терапевтами, ревматологами, гинекологами, урологами, хирургами и другими специалистами, в том числе и дерматологами, венерологами, косметологами (10).

В нашей стране Вобэнзим применяется с 1995 г. Ниже приводятся наши данные об эффективности использования СЭТ при лечении хронических дерматозов и ИППП.

ВОБЭНЗИМ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Терапевтический эффект препарата Вобэнзим при хронических дерматозах основан на противовоспалительном, иммуномодулирующем, противоотечном, фибринолитическом и вторично анальгезирующем эффектах (4, 11). Он ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, ускоряет лизис токсических продуктов обмена веществ в поврежденных тканях, нормализует проницаемость стенок сосудов, показатели вязкости крови, улучшает микроциркуляцию, стимули-

рует снабжение тканей кислородом и питательными веществами (6, 11).

В клинике дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ в период с 1995 по 2009 г. мы наблюдали 505 больных различными хроническими дерматозами: склеродермией – 134, красной волчанкой – 44, вульгарными угрями – 135, алопецией различного генеза – 45, хронической экземой – 65, розацеа – 32, витилиго – 15, а также другими дерматозами (мастоцитоз – 1, парапсориаз – 14, рубцы и язвы – 20). Возраст больных варьировал от 16 до 83 лет. Только 9 человек были в возрасте от 7 до 14 лет (алопеция, витилиго, атопический дерматит). До и на фоне лечения (1 раз в нед.) больным проводился полный комплекс лабораторных исследований, в том числе ряд больных был обследован иммунологически (пациенты с наличием частых рецидивов заболевания, при диссеминации патологического процесса и отсутствии эффекта от используемых ранее препаратов).

Переносимость Вобэнзима в каждом случае была удовлетворительной, серьезных побочных явлений не было. У ряда больных, страдавших привычными запорами, при приеме больших доз препарата наблюдалось изменение консистенции, цвета и запаха кала. У других пациентов ощущение «переполненного желудка», метеоризм, недомогание исчезали при уменьшении дозы препарата.

Наиболее эффективным оказалось использование Вобэнзима

в комплексной терапии красной волчанки и склеродермии с хроническим, рецидивирующим течением с наличием изменений со стороны внутренних органов (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, холецистит, дисбактериоз, сердечно-сосудистая патология в виде миокардиодистрофии и др.) и нервной системы, а также при распространенной бляшечной склеродермии и диссеминированной красной волчанке с наличием дисиммуноглобулинемии, антител к ДНК и антинуклеарного фактора, высокого уровня ЦИК, изменений ЭКГ, гипертрофии миокарда, снижении массы тела, болезненной деформации мелких суставов, субфебрилитете. Вобэнзим также оказался эффективным при линейной склеродермии и тотальной алопеции с наличием неврологической симптоматики.

Назначение Вобэнзима на фоне режимных мероприятий, ужесточения диеты, ограничения нагрузок (школьники и студенты) через 3-5 недель приводило к устранению зуда и жжения при атопическом дерматите, к появлению частичных очагов пигментации на очагах депигментации у больных витилиго; а при алопеции – к появлению роста пушковых волос в очагах и наступлению значительного улучшения через 3-4 мес. после начала комплексного лечения.

Сходные данные представляют и ряд других авторов. Так, Смирнова Н.С. и соавт. (1999-2003) при анализе результатов лечения более 500 детей с хроническими воспалительными дерматозами (атопический дерматит, алопеция ареата, экзема, очаговая склеродермия, рецидивирующая крапивница, почесуха и др.) отметили значительное сокращение сроков лечения и госпитализации, увеличение длительности ремиссии, сокращение медикаментозной нагрузки на фоне увеличения адаптационных возможностей организма. Также положительное влияние на состояние ЖКТ отмечали С.В. Бель-

Таблица. Препараты системной энзимотерапии			
Вещество	Вобэнзим	Флогэнзим	Вобэ-Мугос Е
Бромелаин	225 F.I.P. * Ед	450 F.I.P. Ед	
Папаин	90 F.I.P. Ед		100 мг
Трипсин	360 F.I.P. Ед	1440 F.I.P. Ед	40 мг
Химотрипсин	300 F.I.P. Ед		40 мг
Панкреатин	345 прот. Евр. Фарм. Ед**		
Амилаза	50 F.I.P. Ед		
Липаза	34 F.I.P. Ед		
Рутин	50 мг	100 мг	

* F.I.P. Ед – единицы Federation International Pharmaceutical.
 ** прот. Евр. Фарм. Ед. – протеолитические единицы Европейской Фармакопей.

мер, Н.Г. Короткий, Е.Б. Григорьева (2001-2003) при атопическом дерматите; С.А. Волков, С.В. Романова (2003) при различных вариантах синдрома мальабсорбции и др. (4, 11).

Сочетание полимодальных эффектов – влияния на состояние кожи, иммунной системы, ЖКТ – отмечается и в исследованиях Я.А. Гончаровой (2001), применявшей Вобэнзим и Вобэ-Мугос более чем у 210 пациентов при псориазе, поражении волосистой части головы, ограниченной склеродермии, а также при вульгарных угрях, розацеа и демодекозе, кольцевидной грануле и гипертрофических рубцах. Отмечено значительное улучшение клинической картины за счет иммунонормализующего действия системных энзимов, улучшения реологических свойств крови, микроциркуляции и оптимизации трофики в зоне патологического очага, противовоспалительного и противоотечного действия энзимов (5, 11).

Таким образом, Вобэнзим является активным дополнительным средством лечения многих хронически протекающих и рецидивирующих дерматозов и особенно показан при хронических дерматозах с признаками системности (5, 6).

Наши данные свидетельствуют о целесообразности включения СЭТ в протоколы лечения больных хроническими дерматозами, что подтверждается и другими публикациями (Самцов В.А, 1999; Смирнова Н.С., 1997-2003; Короткий Н.Г. и соавт., 2004 и др.).

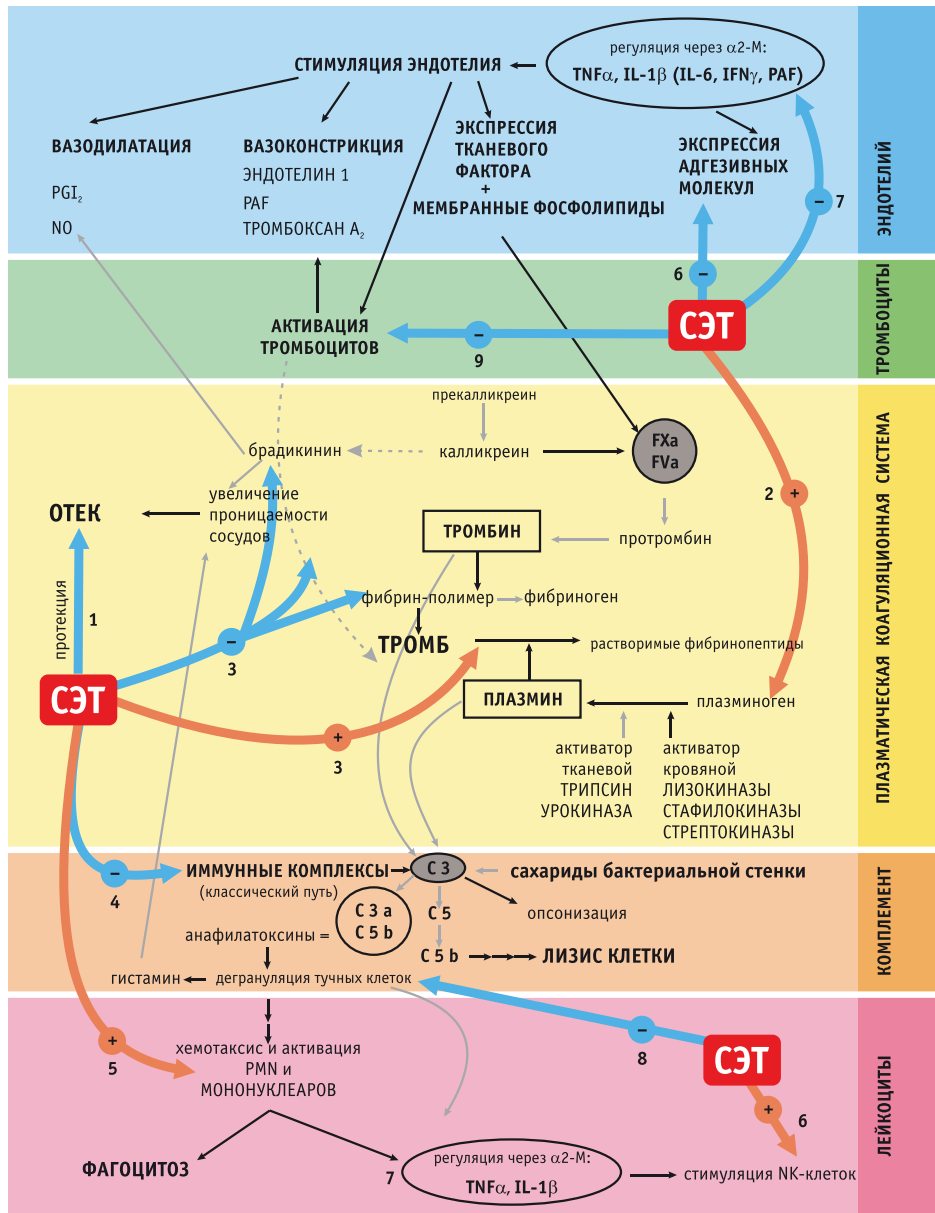
ВОБЭНЗИМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСЛОЖНЕННОМ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ХЛАМИДИОЗЕ

Настоящее время характеризуется чрезвычайно высокой распространенностью уретрогенных ЗППП, особое место среди которых занимает урогенитальный хламидиоз (УХ), доля которого среди ЗППП оценивается почти в 70%. Ежегодно в мире регистрируется около 90 млн больных, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, в Европе – 10 млн, в России уровень заболеваемости оценивается в 113-259 случаев на 100 тыс. населения (1-3).

Обычно УХ сопровождается хроническим, торпидным, осложненным течением и многоочаговостью поражений, а также частой (> 80%) ассоциацией с другими ИППП (1, 13). При этом совместное действие микроорганизмов усиливает патогенность каждого возбудителя, устойчивость к ним антибиотиков, способствует более тяжелому течению воспалительного процесса с формированием резистентных к противохламидийным антибиотикам, персистирующих *C. trachomatis* (3, 15).

Исходя из важной роли в патогенезе хронического УХ иммунопатологических механизмов с переключением иммунного ответа с Th1 на Th2, выработкой ИЛ-6, ИЛ-10, гиперпродукцией секреторных IgG и IgA, снижением выработки интерферона γ (14), стимуляцией запуска аутоиммунных реакций

МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ЭНЗИМОВ



Воздействие системной энзимотерапии (СЭТ) на механизмы воспалительного процесса

1 — противоотечное действие трипсина, химотрипсина и бромелаина и протективное действие папаина; 2 — повышение концентрации плазминогена плазмы; 3 — снижение образования фибрина и повышение удаления уже образовавшихся тромбов; 4 — повышение клиренса иммунных комплексов, утрата способности иммунных комплексов активировать каскад компонента; 5 — увеличение продукции цитокинов мононуклеарами, стимуляция гранулоцитов, стимуляция NK-клеток; 6 — снижение экспрессии адгезивных молекул; 7 — снижение уровня α2-макроглобулина; 8 — ингибирование дегрануляции мастоцитов; 9 — уменьшение активации тромбоцитов.

и остановкой при формировании персистирующей хламидийной инфекции клеточного цикла возбудителя на стадии ретикулярных телец, лечение его должно быть комплексным, включающим помимо этиотропных препаратов, им-

муно-, ферменто-, физиотерапию и адекватное местное лечение (1-3, 15, 16). В то же время нарастание устойчивости *S. trachomatis* к противохламидийным антибиотикам и высокая частота побочных эффектов от антибиотикотерапии дикту-

ют необходимость разработки новых, более эффективных подходов к его лечению.

В связи с этим нами в комплекс лечения хронического, осложненного УХ был включен препарат СЭТ Вобэнзим.

Выбор препарата был обусловлен его способностью к созданию при хроническом УХ условий для физиологического развития воспаления (бактериального, вирусного), препятствующих его переходу в патологическую форму. При этом важное значение имеют обусловленные Вобэнзимом **бустер-эффекты** (Ремезов А.П., Кнорринг Г.Ю., 2003):

1) повышение качества доставки этиотропных препаратов вследствие:

- улучшение всасывания;
- улучшение микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления;
- конкурентное взаимодействие с транспортными белками крови-а-2-макроглобулином и др.;
- улучшение доставки антибактериальных средств в микробные колонии;
- увеличение проницаемости мембран;

2) улучшение условий работы антибактериальных препаратов за счет:

- усиление некролиза, расщепление детрита в очаге воспаления, т.е. усиление эффекта санации в очаге воспаления, особенно в полостях;
- эффект очищения клеточной мембраны, как клетки-хозяина (носите ля), так и возбудителя;

3) увеличение экспозиции антибактериальных препаратов в плазме крови и тканях;

4) улучшение проникновения антибактериальных средств внутрь микробных сообществ, прерывание передачи факторов резистентности микроорганизмов (Тец В.В., 2004, 2009).

Обусловленные Вобэнзимом **сервис-эффекты** сводятся к:

- снижению выраженности по-

бочных эффектов этиотропных препаратов;

- уменьшению токсичности;
- гепатопротекции;
- уменьшению частоты и/или выраженности флатуленции, метеоризма, тошноты, болей в животе, диареи и других эссенциальных побочных эффектов антибиотикотерапии.

В частности, способность отдельных энзимов повышать концентрацию антибиотиков в крови и облегчать их проникновение в ткани при хроническом простатите, по данным Varsom S. и соавт., связана с их способностью улучшать микроциркуляцию в тканях, реологию крови и транспорт антибиотиков (14). По данным Hartman и Micasans (1996), использование Вобэнзима повышало эффективность лечения тяжелых форм гонореи, а, по данным Сухих Т.Г. (1997), – хронического УХ в сочетании с микoureapлазмозом. Высокая эффективность Вобэнзима в лечении УХ, трихомониаза, генитального герпеса, других уретрогенных ИППП была отмечена и целым рядом других исследователей, отмечавших многосторонний эффект этого препарата, выражавшийся в повышении качества жизни, включая быстреее угасание ведущих клинических симптомов, увеличение частоты эрадикации бактериальных возбудителей, сокращение сроков выделения вируса простого герпеса (ВПГ), снижении риска развития урогенитальных осложнений (хронического простатита, везикулита, артрита и др.), а также побочных эффектов антибиотикотерапии (дисбактериоза и др.), причем в случае возникновения этих осложнений и побочных эффектов применение Вобэнзима существенно ускоряло их ликвидацию (7, 8, 10, 12).

Дополнительные разносторонние лечебные эффекты полиферментных препаратов представлены на рисунке.

Основные иммунотропные эффекты системной иммуноотерапии:

- 1) стимуляция моноцитов-макрофагов, естественных киллеров,

цитотоксических Т-лимфоцитов и регуляция уровня их активности:

- энзимы стимулируют клетки иммунной системы, продуцирующие цитокины, способствуют элиминации супрессорных факторов иммуноцитов;

- энзимы повышают фагоцитарную активность клеток (увеличивают способность Fc-рецепторов нейтрофилов и макрофагов к взаимодействию с антигенами и клетками);

- энзимы снижают уровень белков острой фазы;

1) регуляция уровня цитокинов:

- энзимные препараты снижают высокие уровни полимеризованных цитокинов и комплексов цитокин-рецептор;

- под действием энзимов ускоряется переход нативного α2-макроглобулина в «быструю» форму;

- энзимы устраняют причины подавления продукции α2-макроглобулина макрофагами, что обеспечивает возможность регуляции цитокинового метаболизма;

1) снижение продукции патогенных иммунных комплексов:

- энзимы повышают клиренс патогенных иммунных комплексов и из мембранных депозитов; фрагментация иммунных комплексов и других «блокирующих» факторов происходит за счет усиления фагоцитоза, увеличения способности Fc-рецепторов к установлению межклеточных контактов, стимуляции клеток системы мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов, возможно, прямого дезагрегирующего действия в зонах связей антиген-антитело;

- энзимы снижают активность системы комплемента, стимулирующей синтез патогенных иммунных комплексов;

- энзимы подавляют образование иммунных депозитов в тканях, способствуют мобилизации тканевых депозитов ЦИК;

4) регуляция уровня адгезивных молекул:

- энзимы активируют иммунные клетки, повышают цитотоксическую активность моноцитов-

макрофагов и естественных киллеров, повышают экспрессию ICAM, а также увеличивают продукцию цитокинов;

- энзимы снижают чрезмерную экспрессию адгезивных молекул (регуляция продукции цитокинов и образования иммунных комплексов, индуцирующих адгезивные рецепторы, может осуществляться за счет вторичной редукции экспрессии этих рецепторов).

Наконец, еще одно из свойств СЭТ – регуляторное влияние на перекисное окисление липидов и протеинов – лежит в основе многочисленных метаболических эффектов, которые с успехом используют в лечении различных заболеваний, в том числе инфекционных (8, 10).

Нами изучалась эффективность Вобэнзима (внутри по 5 табл. 3 раза в день за 40 мин. до еды, запивая 200-250 мл воды, в течение 3 нед.) в комплексном лечении 73 больных ИППП, включая 55 мужчин (в возрасте от 20 до 65 лет), в том числе 50 с хроническим урогенитальным хламидиозом (у 14 в ассоциации с трихомониазом) и 5 с хроническим трихомониазом, у каждого из которых был диагностирован хронический простатит, а у 25 хронический везикулит (давность заболевания варьировала от 4 мес. до 10 лет; 25 (46%) по поводу простатита безуспешно лечились ранее, и 18 женщин, у которых хронический хламидийный эндоцервицит (уретрит, в 5 случаях в ассоциации с трихомонадным кольпитом) был осложнен хроническим сальпингоофоритом, а в 10 случаях и эрозией шейки матки); давность заболевания у них варьировала от 4 мес. до 12 лет (в среднем 2,8 года) и 9 (50%) из них по поводу мочеполовых инфекций безуспешно лечились ранее.

Помимо Вобэнзима, пациенты с хроническим УХ получали антибиотик-макролид Вильпрофен (внутри по 500 мг 2 раза в день 21 день), при трихомониазе Тиберак внутри по 0,5г 2 раза в день 10 дней; иммуноотропный препарат Виферон (интерферон-α2b с антиоксидантами вит Е и С) ректально



по 3 млн МЕ в одной свече 1 раз в сутки 20 дней; соответствующее местное лечение (инсталляции уретры, туширование семенного бугорка 10% нитратом серебра, массаж предстательной железы, влагалитные ванночки с 3% протарголом), физиопроцедуры – вибромассаж на аппарате «Интрамаг» №10, магнитотерапию №10-12.

Эффективность проводимой терапии оценивалась нами по совокупности клинических и лабораторных данных через 1,2 мес. после лечения.

В результате лечения клиническое выздоровление было достигнуто в 66 (92%), улучшение – в 6 (8%) случаях. Элиминация возбудителей произошла в 69 (94,7%) случаях. Переносимость лечения в каждом случае была удовлетворительной.

Анализ иммунограмм, полученных после лечения, свидетельствовал о произошедшей у пациентов, с одной стороны, выраженной активации неспецифического звена иммунитета, судя по усилению функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (увеличение показателей фагоцитоза: ФЧ (фагоцитарное число), ФИ (фагоцитарный индекс) и НСТ-теста; экспрессии молекул адгезии на поверхности клеток), а, с другой, – к активации факторов клеточного иммунитета с тенденцией к нарастанию общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+)

и НК-клеток (CD 16+), увеличению экспрессии рецепторов ИЛ-2 (CD 25+), а также уровней ИФН-γ и других цитокинов, что, в свою очередь, благоприятно повлияло на исход инфекционного процесса.

Результаты контрольных исследований 54 пациентов свидетельствовали об отсутствии рецидивов заболевания в 52 (92%) случаях; у 2 (8%) пациентов в эти сроки отмечалась реинфекция.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности, патогенетической обоснованности и хорошей переносимости больными предложенного комплексного метода лечения хронического осложненного УХ и трихомониаза на основе системной ферментотерапии полиферментным препаратом Вобэнзимом.

РЕКОМЕНДАЦИИ

При лечении инфекционных заболеваний и урогенитальных инфекциях Вобэнзим принимают по 5 драже 3 раза в день (в тяжелых случаях 7 драже 3 раза в сутки). Обязательно соблюдение условий приема: таблетки принимают за 30-40 мин. до еды или через 1,5-2 ч после приема пищи и запивают 150-200 мл воды. Таблетки нельзя измельчать и раскусывать, так как они покрыты кислотоустойчивой оболочкой.


Длительность приема Вобэнзима: в течение всего курса приема антибиотиков, далее в течение еще

2 недели для коррекции нарушенного иммунитета, дисбиотических изменений. При необходимости сроки приема энзимных препаратов могут быть увеличены до 2-3 месяцев.

В дерматологии при рассмотренных выше нозологических формах начальная доза Вобэнзима составляет 5-7 табл. 3 раза в сутки, рекомендуется до получения выраженного клинического эффекта (который обычно наступает через 2-4 нед.), затем снижается на протяжении 2 недель до 3-5 табл. 3 раза в день, после этого препарат принимается в течение еще 2 недель.

При отсутствии желаемого эффекта после основного 6-недельного курса лечения, а также при отсутствии тенденции к нормализации обусловленных заболеванием лабораторных показателей, курс лечения Вобэнзимом (по 3 табл. в день) продолжают еще в течение 3-4 мес.

При обострении или рецидиве кожного заболевания (вульгарные, розовые угри и др.) прием препарата в комплексе с другими лекарственными средствами проводится вновь в тех же дозах.

Вобэнзим в лечении детей и подростков в возрасте от 7 до 14 лет (атопический дерматит, алопеция, вульгарные угри, витилиго и др.) применяется из расчета 1 табл. на 6 кг массы тела, препарат принимается непрерывно в течение 4 месяцев. 

Литература

- Аксенова О.Л., Литвинова И.А., Молочков В.А. и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; №6: 60-66.
- Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Новик Ф.К., Аверкиев В.Г. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; №4: 1-4.
- Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.А. Молочкова, О.Л. Иванова, В.В. Чеботарева. М.: Медицина, 2006.
- Кошевенко Ю.Н., Смирнова Н.С. Новые патогенетические механизмы системной энзимотерапии // Росс. журн. кожных и венерических болезней. 1999; № 1: 70-73.
- Молочков В.А., Романенко Г.Ф., Кражева С.С. и др. Полиферментный препарат Вобэнзим в лечении хронических дерматозов (по материалам отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГУ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008; №2: 37-40б.
- Молочков В.А., Кражева С.С., Романенко Г.Ф. и др. Полиферментный препарат Вобэнзим в лечении хронических дерматозов и заболеваний, передающихся половым путем: Учебное пособие. М., 2007. 20 с.
- Повышение эффективности и снижение побочных эффектов антибактериальной терапии методом системной энзимотерапии / Метод. рекоменд. ДЗ Москвы. М., 2005. 32 с.
- Ремезов А.П., Кнорринг Г.Ю. Системная энзимотерапия как способ потенцирования эффекта антибактериальных средств // Антибиотики и химиотерапия. 2003; №3: 30-33.
- Романенко Г.Ф., Шахнес И.Е., Барченя В.П., Стоич А.А. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 1998; №4: 42-45.
- Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы / Под ред. В.С. Савельева, В.И. Кулакова, В.А. Насоновой. СПб.: Интер-Медика, 2004. 264 с.
- Системная энзимотерапия в лечении и реабилитации больных в дерматокосметологии и пластической хирургии: Пособие для врачей / Под ред. В.А. Виссарионова. М., 2009. 72 с.
- Хрянин А.А. Оценка эффективности системной энзимотерапии на состояние иммунных реакций при хронической урогенитальной хламидийной инфекции // Матер. конф. «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 15-16 сентября 2005 г. СПб, 2005. С. 103.
- Чеботарев В.В. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; №1: 53-59.
- Barsom S., Sasse-Rollenhagen K., Bertman A. // Erfahrungsheilkunde. 1982; Bd.31. S.2.
- Brunham R.C., Mc Clarty G. Chlamydia – In: Sexually Transmitted Diseases / Vaccine, Prevention and Control / Eds. L.R. Stanberry, D.I. Bernstein – San Diego—Academic Press. 2000; P. 339-347.
- Kulpers J.G., Zeidler H., Kohler L. How does Chlamydia cause arthritis? // Rheum. Dis. Clin. N. America. 2003; Vol. 29: 6132-629.