

С.В. МИНАЕВ, д.м.н., профессор, завкафедрой детской хирургии с курсом ПДО, Ставропольский государственный медицинский университет
Ю.И. СТЕРНИН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет, Санкт-Петербург

РОЛЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ЭНЗИМОВ В РАЗРЕШЕНИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Благоприятный клинический исход любого хирургического заболевания зависит не только от адекватно проведенного оперативного вмешательства, но и от последующего ведения больного, обеспечивающего адекватное течение репаративных процессов. Любое оперативное вмешательство может осложниться развитием местных и общих осложнений в послеоперационном периоде. Этому способствуют различные факторы риска, такие как: длительность, травматичность и характер оперативного вмешательства, состояния пациента и сопутствующие заболевания. Поэтому чрезвычайно важной является разработка мероприятий, направленных не только на лечение патологических состояний послеоперационного периода, но и на профилактику их развития.

Ключевые слова: послеоперационный период, патологические состояния, протеолитические ферменты, энзимные препараты

Наиболее подходящими для решения данной задачи являются препараты, обладающие способностью уменьшать выраженность воспалительной реакции, ускорять и оптимизировать репаративные процессы и одновременно безопасные для пациента.

Во второй половине XX в. возлагались большие надежды на использование протеолитических ферментов (папаина, трипсина, химотрипсина и др.) в хирургической практике [28]. Академик И.В. Давыдовский отводил ферментам значимое место в репаративных процессах, отмечая, что «управление процессами репарации возможно лишь ферментативным путем».

Однако местное применение энзимов было ограничено рядом проблем [41]: вымывание фермента из раны экссудатом; инактивация воспалительными тканевыми ферментами и энзимами микроорганизмов; уменьшение активности ферментов из-за закисления среды в ране; узкий спектр активности моноферментных препаратов, большая частота местных реакций, аллергии и т. п.

Исследование протеолитических ферментов привело к созданию препаратов, способных оказывать системное воздействие при пероральном применении, и разработке принципиально нового метода использования ферментов – системной энзимотерапии (СЭТ).

В настоящее время в хирургической практике для оптимизации течения раневого процесса и профилактики послеоперационных осложнений используется препарат Флогэнзим (Mucos Pharma, Германия), представляющий собой целенаправленно составленную смесь гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. В состав Флогэнзима входят активные ингредиенты: бромелаин 450 Е.П. – Ед., трипсин – 1440 Е.П. – Ед., рутин (рутозид) – 100 мг.

Проведенные исследования показали, что энзимные препараты (в т. ч. и Флогэнзим) обладают противовоспалительным, противоотечным, вторично-анальгезирующим, фибринолитическим, антиагрегантным и иммуномодулирующим эффектами. Благодаря чему данные препараты нашли широкое применение в лечении хирургических больных и послеоперационной реабилитации [26, 28, 29, 40, 41].

Таблетки лекарственного препарата Флогэнзим, покрытые кислотоустойчивой оболочкой, транзиторно проходят верхние отделы желудочно-кишечного тракта, и энзимы, входящие в его состав, всасываются в тонком кишечнике путем резорбции (эндоцитоз, пиноцитоз) интактных молекул [9, 10, 14, 15, 19]. Протеазы препарата связываются с транспортными белками крови, наибольшее значение из которых отводится альфа-2-макроглобулину ($\alpha 2$ -М). $\alpha 2$ -М образует обратимый комплекс протеаза-антипротеаза, маскируя антигенные детерминанты экзогенных ферментов препарата, что предотвращает аллергические реакции на его компоненты. Образование активного комплекса протеаза-антипротеаза позволяет перемещать протеолитические энзимы по сосудистому руслу к очагу воспаления и к месту оперативного вмешательства. Кроме того, комплекс $\alpha 2$ -М удерживает и замедляет выведение протеолитических энзимов препарата из организма, а также увеличивает время их циркуляции в сосудистом русле и, следовательно, терапевтический эффект [1, 3, 6, 16, 20, 14, 43].

Экзогенные энзимы, входящие в состав Флогэнзима, участвуют практически во всех процессах саногенеза, воспаления и иммунных реакциях, являясь биологическими катализаторами и регуляторами физиологических и патофизиологических процессов в организме.

В результате образования комплекса с энзимами $\alpha 2$ -М переходит в активную (быструю) форму, которая выполняет функцию внеклеточного регулятора провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их перенос и клиренс [14, 23]. Кроме того, нормализует соотношение уровня

провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), а также регулирует уровень иммуноглобулинов и антител крови [9, 10, 12, 13].

Снижение концентрации цитокинов протеазами обеспечивает предотвращение чрезмерной активации адгезивных молекул на клетках, приводя в конечном счете к отсутствию хронизации воспалительного процесса [7, 13].

Действие основных цитокинов не ограничено ближайшим тканевым окружением (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), приводя к возникновению общей воспалительной реакции организма, которая проявляется выходом большого количества лейкоцитов из костного мозга, в синтезе белков острой фазы – С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и некоторых составляющих комплемента. В ряде работ отмечено, что пероральные протеолитические ферменты значительно снижают уровень СРБ и фибриногена, а также выраженность лихорадки и астенического синдрома [31, 38, 42].

Еще одним свойством протеолитических ферментов является их способность удалять из циркуляции воспалительные цитокины, что способствует уменьшению длительности активации эндотелия, а также снижению концентрации фибриногена с брадикинином и повышению концентрации плазминогена [10, 28]. Кроме того, ферменты ингибируют антиплазмин, снижают агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают гиперактивацию тромбоцитов, стимулируют фибринолиз, а также расщепляют депозиты фибрина. Соответственно снижается вязкость крови и улучшается ее текучесть [4, 10, 11, 25, 28]. Вместе с тем следует отметить, что рутин, входящий в состав препарата Флогэнзим, нормализует проницаемость сосудистой стенки, снижая выраженность отека, а также препятствует экстравазации плазмы и форменных элементов крови [29].

Попадая в очаг воспаления и раны, протеолитические ферменты расщепляют (гидролизуют) поврежденные белки, ткани и элиминируют клеточные отломки (детрит), способствуя ускорению очищения и заживления раны [26, 38].

Все эффекты препарата СЭТ способствуют стимуляции процессов заживления и репарации, предупреждению развития трофических нарушений [10].

Следует отметить, что ферменты оказывают вторично-анальгетическое действие: непосредственно – путем прямого протеолиза медиаторов воспаления; опосредо-

Таблица. Показания к применению Вобэнзима в хирургической практике

Показания к применению	Флогэнзим	
	Дозировка	Длительность курса (недели)
Профилактика развития гипертрофических и келоидных рубцов	3 табл. 3 раза в день	4
Профилактика инфицирования послеоперационных ран	3 табл. 3 раза в день	2
Модуляция раневого процесса (уменьшение экссудации, очищение и ускорение пролиферации, активация грануляций)	3 табл. 3 раза в день	2
Профилактика тромбообразования и улучшение реологических свойств крови	2 табл. 3 раза в день	3–4 повторить курс 3–4 раза в год
Разрешение воспалительных и инфильтративных процессов в тканях	3 табл. 3 раза в день	2
Лимфостаз и лимфедема	2–3 табл. 3 раза в день	4–6 и более
Посттромботическая болезнь и острые тромбозы	2 табл. 3 раза в день	4–6 и более
Профилактика тромбозов и тромботических осложнений при длительной иммобилизации	2 табл. 3 раза в день	Весь период иммобилизации
Диабетическая ангиопатия и другие ангиопатии	2 табл. 3 раза в день	2–4

ПОСЛЕ
ТРАВМ и ОПЕРАЦИЙ
УСКОРЯЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
БОЛЬНЫХ

Флогэнзим[®]
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

ТРАВМЫ



ОПЕРАЦИИ



- 1 Расщепляет и удаляет поврежденные ткани
- 2 Ускоряет заживление ранений и травм
- 3 Уменьшает воспаление и ускоряет рассасывание гематом и отеков
- 4 Улучшает микроциркуляцию и лимфодренаж тканей
- 5 Снижает риск тромбозов, развитие спаечной болезни и келоидного рубца

НЕОСПОРИМЫХ **5** ПРЕИМУЩЕСТВ

Рег. номер: ПН012753/01 от 23.04.2012 РЕКЛАМА



СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ

РЕКОМЕНДАЦИИ:

Препарат принимать со 2-го дня после операции курсом 2 недели по 3 таб. 3 раза в день за 30 мин. до еды, запивая водой.

ФИБРИНОЛИТИК • АНТИАГРЕГАНТ • ТРОМБОЛИТИК

ЭНЗИМЫ – УСКОРЯЮТ ЗАЖИВЛЕНИЕ



С.-Петербург (812) 406-7540
Москва (495) 231-2731
mucos.ru

ванно – путем оптимизации воспалительного процесса за счет уменьшения онкотического давления и отека тканей и сдавления нервных окончаний, а также устранения ишемии за счет нормализации микроциркуляции [10, 39].

Наряду с эндогенными факторами, отвечающими за течение раневого процесса, не следует забывать и о микробной контаминации раны. Микроорганизмы содержат и продуцируют токсины, которые повышают их способность к инвазии, повреждению тканей и выживанию в организме. При этом большая часть грам-отрицательных бактерий имеют эндотоксин, стимулирующий выработку провоспалительных цитокинов. Протеиназы не только регулируют оптимальное соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, но способны модулировать функции иммунцитов – моноцитов/макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов, а также повышают их фагоцитарную и цитотоксическую активность, стимулировать интерферогенез, оказывая многосторонний иммуномодулирующий эффект, что играет немаловажную роль в профилактике развития раневой инфекции в области хирургического вмешательства [26, 29, 32, 38, 41].

Влияние и регуляция протеолитическими энзимами заключительного процесса саногенеза – фиброобразования – также привлекло в последние годы интерес исследователей [5, 21]. Эндогенные и экзогенные энзимы играют решающую роль в созревании соединительной ткани. Фиброз и развитие гипертрофических рубцов является результатом нарушения баланса между образованием и деградацией соединительной ткани [21, 22, 24]. Определение уровня факторов ангиогенеза в плазме крови (VEGF, TGF-beta 1, PDGF-AB and TIMP-1) позволяет прогнозировать развитие спаек в брюшной полости [17, 18, 33, 35].

Протеолитические ферменты через активацию антипротеаз снижают уровни трансформирующего фактора роста β , эндотелиального и тромбоцитарного фактора роста, дисбаланс которых приводит к избыточному рубцеванию. Энзимы оказывают регуляторное воздействие на синхронизацию процессов образования базальной мембраны (ламинаина) и экспрессии факторов ангиогенеза (васкулоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов и ряда других факторов). Таким образом, гидролитические ферменты способствуют предупреждению образования патологического

образования фиброзной ткани (гипертрофические и келоидные рубцы) и развитию спаечной болезни после оперативных вмешательств на брюшной полости [2, 8, 17, 18, 27, 35, 36].

Способность энзимов увеличивать концентрацию антибиотиков в очаге воспаления и повышать эффективность антибактериальной терапии известна уже давно. При этом не только снижается продолжительность лечения, но и снижается частота нежелательных эффектов, в частности дисбиоза кишечника [30, 38, 40, 41].

Исходя из свойств препарата Флогэнзим и накопленного опыта его клинического применения ферментов, определены следующие профилактические и лечебные показания в хирургической практике [29, 41]:

В послеоперационном периоде препарат Флогэнзим назначается со 2–3-х суток. В случае полостных операций прием Флогэнзима начинают с момента восстановления перистальтики кишечника.

Хорошая переносимость лекарственного препарата Флогэнзим и отсутствие необходимости в постоянном лабораторном мониторинговании показателей системы гемостаза дают возможность продолжать начатые в стационаре курсы СЭТ в амбулаторных условиях под наблюдением специалистов поликлиники. Кроме того, в амбулаторных условиях следует проводить повторные лечебные и профилактические курсы СЭТ больным с хронической патологией, а также по показаниям назначать Флогэнзим больным, не нуждающимся в стационарном лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патофизиологическая обоснованность применения метода системной энзимотерапии обеспечивает его эффективность и многопрофильность действия с целенаправленным влиянием на патологический процесс. Удобство применения и хорошая переносимость лекарственного препарата Флогэнзим позволяют рекомендовать его в комплексе лечения хирургической инфекции, а также для профилактики развития осложнений после проведенного операционного вмешательства.

Таким образом, использование Флогэнзима в хирургической практике открывает широкие перспективы физиологической регуляции процессов саногенеза, воспаления и развития соединительной ткани.



ЛИТЕРАТУРА

- Bohe M., Borgstrom A., Gennel S., Ohlsson K. Fate of intravenously injected trypsin in dog with special reference to the existence of an enteropancreatic circulation. // Digestion 29: 158, 1984
- Branscheid D. «Pre- and postoperative enzyme therapy to reduce oedema and haematoma in patients with thoracotomy: a study of efficacy and safety» Phlogenzym-Systemische Enzymtherapie bei Weichteilrheumatismus und bei entzündlich aktivierten degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Bericht für teilnehmenden Ärzte) (2001).
- Debanne M.T., Bell R., Dolovich J. Uptake proteinase- α 2-macroglobulin complexes by macrophages/ Biochim. Biophys. Acta 411: 474, 1990.
- Eim J. LAVH by electrocoagulation, post-operative period and systemic enzyme therapy // World congress of gynaecologic endoscopy. - Rome, Italy, June 18-22, 1997
- Gharraee-Kermani M., Phan S.H. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases. Curr Pharm Des. 2001 Jul; 7(11): 1083-103;

Полный список литературы (43 источника) вы можете запросить в редакции.