

## **ПОЛИФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Министерство обороны Российской Федерации  
Главное Военно-медицинское управление МО РФ  
Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н.Бурденко  
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

**“УТВЕРЖДАЮ”**

Начальник Главного Военно-медицинского  
Управления МО РФ  
доктор медицинских наук, профессор  
генерал-лейтенант медицинской службы  
**И.Ю.БЫКОВ**

## **ПОЛИФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ**

Методические рекомендации  
под редакцией Главного хирурга МО РФ,  
доктора медицинских наук, профессора **Н.А.ЕФИМЕНКО**

**Москва  
2005**

## Авторы:

Новожилов А.А., полковник медицинской службы, начальник отделения гнойной хирургии ГВКГ имени Н.Н.Бурденко, кандидат медицинских наук, доцент.

Кнорринг Г.Ю., ассистент кафедры терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской Академии Последипломного образования, кандидат медицинских наук.

Сухоруков А.Л., подполковник медицинской службы, заместитель начальника кафедры хирургии, доктор медицинских наук, доцент.

Шепеленко А.Ф., полковник медицинской службы, ведущий терапевт ГВКГ имени Н.Н.Бурденко, доктор медицинских наук, доцент.

Щекочихин А.В., полковник медицинской службы, начальник отделения неотложной урологии ГВКГ имени Н.Н.Бурденко, доктор медицинских наук.

Пазычев А.А., полковник медицинской службы, начальник гинекологического отделения ГВКГ имени Н.Н.Бурденко, кандидат медицинских наук.

## Содержание:

|    |  |    |
|----|--|----|
| 1. | Введение   | 5  |
| 2. | История развития ферментной терапии  | 7  |
| 3. | Общие сведения об основных ферментах, используемых для местного лечения и системной энзимотерапии                          | 9  |
| 4. | Местное лечение ферментами   | 13 |
| 5. | Системная энзимотерапия  | 16 |
|    | <i>Фармакологические свойства основных компонентов полиферментных препаратов</i>   | 17 |
|    | <i>Фармакокинетика и фармакодинамика полиферментных препаратов</i>   | 17 |
|    | <i>Основные свойства и особенности действия полиферментных препаратов</i>  | 20 |
| 6. | Алгоритмы применения ферментов в медицинских учреждениях МО РФ в зависимости от нозологических форм хирургической инфекции | 23 |
| 7. | Литература   | 29 |

*В методических рекомендациях представлена краткая историческая справка о развитии лечения ферментами и отражены характеристики и лечебные свойства основных протеолитических ферментов. Также рассматриваются возможности местного лечения и системной энзимотерапии современными полиферментными препаратами больных с различными формами хирургической инфекции и для ее профилактики. Кроме того, определены алгоритмы лечения данной категорией лекарственных средств на различных этапах медицинской эвакуации в Вооруженных Силах Российской Федерации.*

*Использование полиферментных препаратов представляется как важная составляющая часть лечебного процесса, не только potenziрующая эффективность лечения хирургической инфекции стандартными методами и медикаментами, но и оптимизирующая течение репаративных процессов, а также активизирующая собственный иммунный потенциал организма.*

*Методические рекомендации предназначены для специалистов отделений гнойной хирургии, общих хирургов, гинекологов, урологов, а также для врачей других специальностей.*

## **Введение.**

В структуре хирургической заболеваемости в течение последних двух десятилетий отмечается неуклонное увеличение доли острых гнойно-воспалительных заболеваний. Это связано в основном с неудовлетворительным состоянием экологии во многих регионах, низким социально-экономическим уровнем жизни значительной части населения, со снижением факторов неспецифической противомикробной резистентности, с развитием интегральных гормонально-метаболических нарушений в организме на фоне хронических соматических болезней. В свою очередь, острые хирургические инфекции отличаются клиническим атипизмом, агрессивностью течения заболевания с формированием зон обширной деструкции тканей, синдрома раневого истощения и генерализацией процесса в кратчайшие сроки, частыми рецидивами с исходом в развитие хронических изменений.

Еще недавно успехи, связанные с применением антибиотиков, создавали иллюзию радикального решения проблемы хирургической инфекции. Однако, теперь очевидно, что антибактериальные препараты не оправдали возлагавшихся на них надежд. На сегодняшний день, параллельно с применением антибиотиков, возрастает число антибиотико-резистентных штаммов бактерий, частота и тяжесть инфекционных осложнений, попутно изменяющих свои клинические черты. Кроме того, возрастает сенсibilизация макроорганизма и частота аллергических реакций на применение антибактериальных средств, вплоть до анафилактического шока. Частыми осложнениями антибиотикотерапии стали проявления дисбактериоза и нарушения функциональной активности внутренних органов. По сводным данным медицинской литературы в настоящее время более 30% больных с хирургической патологией страдают различными гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями. При этом до 70-80% этих больных попадают в стационары по неотложным показаниям. В структуре послеоперационных осложнений хирургическая инфекция составляет от 32 до 75%. Более 30% всех летальных исходов в послеоперационном периоде связаны с различными гнойно-воспалительными процессами.

Сегодняшняя действительность, богатая локальными военными конфликтами и множественными массовыми катастрофами, обуславливает актуальность повреждений, вызванных современными боевыми снарядами и вторичными поражающими факторами, возникающими при их применении. Разгул преступности и терроризма, а также возрастающее количество оружия самообороны у населения приводят к неизбежному нарастанию огнестрельных повреждений в мирное время. Так, только в США ежегодно регистрируется свыше 300 000 огнестрельных ранений. Очевидно, что параллельно с нарастанием частоты огнестрельных ранений и травм, число инфекционных осложнений этой патологии также увеличивается. По данным последних локальных конфликтов, хирургическая инфекция развивается у 63-70% раненых при огнестрельных поражениях

опорно-двигательного аппарата, у 41-50% раненых в живот, у 44-50% при ранениях мягких тканей, у 40-44% при ранениях мочеполовых органов. В 40-95% случаев возникновения хирургической инфекции принимают анаэробные неклостридиальные микроорганизмы. Летальность при анаэробной неклостридиальной инфекции достигает 40-60%. На передовых этапах медицинской эвакуации инфекционные осложнения выступают как причина смерти у 15% раненых и пострадавших, а в специализированных стационарах эта цифра достигает 70%.

Таким образом, очевидно, что, несмотря на все достижения современной медицины, инфекция не без основания остается "камнем преткновения" на пути дальнейшего развития хирургии, так как она нивелирует огромные усилия врачей, затрачиваемые на сложные операции и спасение раненых на передовых этапах медицинской помощи.

На рубеже нового тысячелетия пришло иное осознание масштабности и многогранности проблем хирургических инфекций. Благодаря внедрению в клиническую практику современных антибактериальных препаратов и хирургических технологий частные проблемы гнойной хирургии обрели новые решения и перспективы. Достаточно четко, в рамках доказательной медицины, определилась значимость методов активного хирургического лечения и системная антибиотикотерапия. Помимо этого, для обеспечения благоприятного клинического исхода течения хирургической инфекции, особенно в ее наиболее тяжелых проявлениях, требуется еще проведение интенсивной местной, инфузионной и общесоматической терапии, иммунокоррекции, применение физических методов лечения и других лекарственных средств, обеспечивающих "сопровождение" базисного лечения.

В связи с этим, наряду с известными и традиционно применяемыми способами лечения гнойно-воспалительных заболеваний, очевидна актуальность внедрения в практику лечебно-профилактических средств с многоплановым действием, которые можно применять длительное время в качестве терапии сопровождения на госпитальном, и, что особенно важно, на амбулаторно-поликлиническом этапах лечения. Названным условиям соответствуют, в частности, препараты из растительного и животного сырья, особенно комплексы, содержащие биологически активные вещества, лишенные токсических или иных негативных побочных эффектов, не требующих строгого лабораторного мониторинга. Таким требованиям отвечают препараты системной энзимотерапии, относящиеся к группе гидролаз и представленные высокоочищенными протеиназами животного и растительного происхождения, а также фиксированные на различных раневых покрытиях полиферментные препараты для местного лечения ран.

**“Управление процессами регенерации  
возможно лишь ферментативным путем”.**

**И.В. Давыдовский.**

## История развития ферментной терапии

Применение ферментов в лечении ран имеет давнюю историю. Именно хирургия была той областью медицины, в которой ферменты были использованы раньше всего. Уже на заре развития человечества при лечении гнойных ран, абсцессов и других септических заболеваний мягких тканей использовали сок смоквы, прикладывали мякоть папайи или же зеленых ананасов. Поскольку все эти растения содержат большое количество ферментов, они способствовали более быстрому очищению раны от гноя, и ее заживлению.

Млечный сок папайи жителями тропических стран издавна используется для лечения экзем, язв, бородавок, мозолей. На Ямайке незрелые плоды папайи применяли для местного лечения хронических язв кожи, а в Гамбии (Африка) – для лечения ожогов, стимуляции грануляционного процесса, лучшего очищения ран от некротических масс, уменьшения времени заживления язв и ожогов. В Сенегале латекс папайи используют до сегодняшнего дня как противомикробное средство. В Индии из листьев папайи, опия и кухонной соли готовят мазь (Sanghvi P.K., 1989) для местного лечения дракункулеза – паразитарного заболевания, вызываемого тканевым паразитом и поражающего человека (*Dracunculus medinensis*). Применение этой мази уменьшает симптомы заболевания и облегчает удаление гельминтов из тканей.

Однако научный подход к применению энзимов сложился только после того, как их научились выделять в чистом виде. Трудности получения энзимов связаны с их физико-химическими особенностями. Этим объясняется то, что долгое время отсутствовало развитие энзимотерапии как отдельного медицинского направления, а не как прикладного способа местного лечения.

Развитие энзимологии прошло через ряд ярких событий, которые дали толчок не только развитию учения о ферментах, но и медицины в целом. Р.А. Реомюр (1683-1757) в своих опытах на птицах-хищниках показал расщепляющее действие желудочного сока на белковую пищу. Подтвержденное и обоснованное действие пищеварительных ферментов, нашло отражение в работах аббата Л. Спалланцани, который их применил в лечении раневого процесса.

Первым термин “фермент” (от лат. “fermentum” – брожение) предложил голландский естествоиспытатель Й. Ван-Гельмонт, обозначивший таким образом неизвестный агент, способствующий спиртовому брожению. Большой вклад в изучение ферментов внес Луи Пастер, наблюдавший процессы брожения и полагавший, что ферменты являются компонентом живой клетки. Напротив, Ю. Либих считал брожение чисто химическим процессом. Лишь работы русского ученого М.М. Манассеиной (1871) и немецкого химика Э. Бухнера подтвердили возможность функционирования ферментов и вне клеток. Для того чтобы отличать внеклеточные ферменты, немецкий ученый Вилли Кюне (1878) предложил использовать термин “энзимы” – от лат. “en-” внутри и “zyme” – закваска, дрожжи.

Несмотря на серьезную подготовку, касающуюся происхождения и свойств ферментов, целенаправленное их использование в медицине началось только в прошлом веке. В 20-х годах после уточнения и подтверждения белковой природы ферментов, были получены кристаллические уреазы (J.B. Sumner, 1926) и пепсин (J.H. Northrop, 1930).

Начиная с этого времени использование ферментных препаратов стало стандартным методом лечения в различных областях медицины. Врачи получили в свои руки лекарства с ферментами животного (трипсин, химотрипсин, липаза, амилаза, пепсин, лидаза, гиалуронидаза и др.), растительного (папаин, бромелаин) и бактериального происхождения (террилитин, коллалитин и др.).

Из работ отечественных ученых, ставших классическими, следует отметить исследования К.Н. Веремеенко (1946, 1964, 1971) по созданию отечественного препарата альфа-химотрипсина, Г.Л. Старковой и В.И. Савиных (1976, 1977) по использованию препаратов папаина и др. Полученные ферментные препараты практически сразу нашли свое место в лечебном процессе большого количества заболеваний. Однако, несмотря на свойства гидролитических ферментов (протеолитическое разложение тканевого детрита, активизация макрофагов и др.) они обладали общим недостатком – их действие ограничивалось, как правило, только локальным поверхностным действием без возможности влиять на процессы в глубине раны и коррегировать общий иммунный гомеостаз, который, как правило, нарушен при гнойно-септических заболеваниях.

Обширные исследования эффективности применения отдельных ферментов различного происхождения (трипсин, химопсин, химотрипсин, дикиназа, протелин) в хирургии описывает В.К. Гостищев, Стручков В.И. (1967, 1971, 1972). Показаны потенцирование ферментами эффективности антибиотиков, в том числе за счет увеличения концентрации в крови и тканях, антитоксическое действие, стимуляция физиологической регенерации поврежденных тканей, неспецифической иммунореактивности.

Начиная с прошлого века, в лечении различных тромбоэмболических осложнений в клинических условиях стали применять протеолитические ферменты: ферменты тотального протеолиза (трипсин, химотрипсин) и ферменты ограниченного протеолиза (фибринолизин, урокиназу, стрептокиназу) (Гостищев В.К., 1972, Даниличев В.Ф., 1982). Благодаря большому количеству проведенных исследований и клиническому использованию были получены обширные сведения о влиянии указанных энзимов на процессы коагуляции (Женчевский Р.А., 1989; Веремеенко К.Н. и соавт., 2000; Thompson J.N., Whawel S.A., 1995).

Согласованная работа ферментных систем от клеточного до органоидного уровня обеспечивает жизнедеятельность макроорганизма. Обеспечивая каталитическую функцию, они обеспечивают стабильность гомеостаза. Недостаток или отсутствие фермента приводит к частичному или полному нарушению функции соответствующих клеток и тканей, развитию патологических состояний и заболеваний. С состоянием недостаточного или низкого уровня ферментов сталкивается хирург после проведения

оперативного вмешательства, когда это препятствует адекватному протеканию репаративного послеоперационного периода. В связи с этим, правильный подход в выборе способа и метода ведения раневого процесса обеспечивает гладкое течение послеоперационного периода и снижение числа осложнений. И.В. Давыдовский подчеркивал, что “предпосылкой хронического воспаления следует считать невозможность завершения острого воспаления регенерацией”

### **Общие сведения об основных ферментах, используемых для местного лечения и системной энзимотерапии.**

Современная фармацевтическая индустрия позволяет синтезировать и промышленно производить большое количество ферментов и комбинированных препаратов, содержащих ферменты. Краткая характеристика основных ферментов, содержащихся в препаратах для системной энзимотерапии и местного лечения ран, представлена ниже.

**Бромелаин (бромелин)** представляет собой высокомолекулярный гликопротеид, содержащийся в наибольшем количестве в соке зеленых плодов ананаса. Протеолитический фермент бромелаин по характеру действия напоминает пепсин и папаин, поскольку он расщепляет белки до поли- и олигопептидов. При этом гидролиз белков происходит при широком диапазоне среды (3,0–8,0), что выгодно отличает бромелаин от гидролаз животного происхождения, имеющих небольшой pH диапазон действия. Поэтому он проявляет активность как в желудке, так и в кишечнике и, что особенно важно, бромелаин эффективен не только при нормоацидном состоянии, но и при повышенной и при пониженной кислотности желудочного сока.

В экспериментах на кроликах (SteffenC, MenzelJ., 1987) было установлено, что бромелаин при пероральном введении в дозе 5 мг/кг способствует проявлению антикоагулянтных (фибринолитических) свойств крови. У животных через 30 минут наблюдалось увеличение протромбинового времени в 2,5 раза по сравнению с исходным уровнем. При этом увеличивался также уровень плазмина в сыворотке крови, очевидно, за счет способности данного фермента активировать плазминоген (профибринолизин). Повышенный уровень плазмина ускоряет лизис фибрина. Как показали количественные исследования, 1 мг бромелаина активировал такое же количество плазмина, как 4000 ЕД стрептокиназы. В опытах на крысах бромелаин при введении per os в дозе 1 мг/кг угнетал агрегацию тромбоцитов (KleineM.-W., 1988).

Бромелаин обладает противовоспалительным и иммунокорригирующим действием. При пероральном применении уменьшает воспаление и отек, ускоряет процессы репарации тканей. Это действие связывают с деполимеризацией межклеточных структур и модификацией проницаемости сосудов. На модели экспериментального воспаления (LidnerA, ForsterO, 1976), вызванного введением декстрана и каррагенала, лечебный эффект сопровождался уменьшением уровня простагландина  $E_2$  и тромбоксана  $B_2$  в экссудате. Противовоспалительные и антиагрегантные свойства бромелаина обусловлены его способностью влиять на метаболизм арахидоновой кислоты (Vellini M. и соавт., 1986).



В клинических условиях использование бромелаина ускоряет заживление ран, трофических язв, пролежней, способствуя очищению их от некротических тканей. Кроме этого, происходит расщепление нежизнеспособных белковых масс и тканевого детрита, оставаясь безопасным при этом для жизнеспособности тканей благодаря наличию в них ингибиторов протеаз.

**Папаин** является монотиоловой цистеиновой эндопротеазой. По характеру ферментативного действия его называют “растительным пепсином”. Однако, в отличие от него, папаин активен не только в кислых, но и в нейтральных и щелочных средах (диапазон pH 3–12, оптимум pH 5), сохраняя активность в широком температурном диапазоне.

Папаин расщепляет белки до полипептидов и аминокислот, причем гидролизует любые пептидные связи, за исключением связей пролина и связей глютаминовой кислоты с диссоциированной карбоксильной группой. Папаин обладает большей способностью к расщеплению белков, по сравнению с большинством протеаз животного и бактериального происхождения (WoodGR, ZiskaT, MorgensternE, StauderG., 1997). Несмотря на то, что активность препаратов папаина отличается в зависимости от способа приготовления, он обладает способностью расщеплять нежирное мясо в количестве, в 35 раз превышающем его собственную массу. Папаин высокого качества переваривает яичный альбумин, количество которого в 300 раз больше собственной массы. Кроме этого папаин разрушает токсины многих возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе столбняка.

В клинических условиях использование папаина обусловлено его антикоагулянтными (фибринолитическими) свойствами благодаря способности активировать плазминоген, вследствие чего последний превращается в плазмин. При этом фибринолитическое действие папаина более мягкое по сравнению с трипсином (Мазуров В.И., Лиля А.М., Столов С.В., Кнорринг Г.Ю., 2002).

Папаин ускоряет заживление ран, трофических язв, пролежней, способствуя их очищению от некротических масс. При лечении экспериментальных ран у морских свинок и мышей он сокращает продолжительность воспалительной фазы раневого процесса, ускоряет очищение раны от патогенной микрофлоры (стафилококков), создает оптимальные условия для репаративных процессов. Папаин стимулирует переваривание нежизнеспособных белковых масс, но вместе с тем является безопасным для жизнеспособных тканей в связи с присутствием в них ингибиторов протеаз.

В биологических и биомедицинских научных исследованиях папаин широко применяется при исследовании рецепторного аппарата клеток, структуры белков, химическом анализе и очистке различных биологически активных веществ. Классическими стали исследования структуры иммуноглобулинов путем их ограниченного протеолиза папаином, проведенные Нобелевскими лауреатами G.M. Edelman и R.R. Porter.

С помощью папаина получают блокирующие Fab-2-фрагменты моноклональных антител, которые нашли применение как в экспериментальной, так и в клинической

медицине (WrbaH., 1990).

**Трипсин и химотрипсин** представляют собой протеиназы, гидролизующие пептидные связи, отличающиеся друг от друга по месту действия на полипептидную цепь белка. Так абсорбционный центр трипсина эффективно взаимодействует с остатком лизина/аргинина. Результатом этого взаимодействия является гидролиз этой пептидной связи. Поскольку эти аминокислоты содержатся в большинстве белков в немалом количестве, трипсин способен гидролизовать большое количество белковых субстратов с образованием большого числа мелких пептидов. Химотрипсин действует на боковые цепи гидрофобных аминокислот (фенилаланин, триптофан, метионин и др.) и расщепляет их до мелких пептидных фрагментов. Данные протеиназы относятся к малоспецифическим протеиназам или к ферментам тотального протеолиза. Благодаря своим свойствам трипсин и химотрипсин важны не только в процессе пищеварения, но и в уничтожении чужеродного, в том числе и атипического, белкового материала. Особенно высоким сродством данные протеиназы обладают к денатурированным белкам, образующимися в процессе воспаления, так как их пептидные связи становятся более доступны для гидролитического расщепления (WaltersM.P., LittlewoodJ.M., 1996). В связи с этим трипсин и химотрипсин нашли широкое применение в местном лечении ран в хирургической практике.

**Амилаза** – фермент, гидролизующий гликозидные связи в полисахаридах. Основная функция данного фермента состоит в переваривании крахмала и гликогена. В связи с наличием полисахаридных фрагментов в составе клеточной стенки бактерий, отмечается расщепление этих полисахаридов и развитие бактериостатического действия амилазы, которое наиболее выражено из ферментов этого подкласса - у лизоцима. (Braga M., Cristallo M., De Franchis R., 1988). Совместное действие этих ферментов обеспечивает неспецифическую защиту против бактериальной инфекции.

**Липаза** - липолитический фермент, гидролизующий сложноэфирные связи. При этом происходит гидролиз жира с образованием глицерина и высших жирных кислот. Липаза проявляет свою активность только в отношении эмульгированного жира. Основными эмульгаторами желудочно-кишечного тракта человека являются желчные кислоты. В связи с этим становится понятен тот факт, что заместительная терапия липазой при недостаточной секреции желчных кислот неэффективна (Галебская Л.В., Немировский В.С., 2001).

Ферментный комплекс **лизоамидаза**, продуцируемый бактериальной культурой из семейства Pseudomonadaceae, имеет сложный состав белковых фракций, связанных с полисахаридом. Бактериолитические компоненты препарата обладают мощным антимикробным действием на патогенные микроорганизмы, а протеолитические – очищают раневую поверхность. Полисахарид при этом оказывает иммуностимулирующее действие.

**Лизоцим** является ферментом белковой природы и обладает выраженным антисептическим действием. Активен в отношении грамположительных и

грамотрицательных бактерий, а также грибов и вирусов.

**Рутин**, входящий в состав энзимных препаратов, также обладает противовоспалительным действием, стабилизирует эндотелий сосудов, снижает проницаемость сосудистой стенки, препятствует экстравазации и связывает свободные радикальные группы (Auterhoff Н., Knabe J., 1983; Ciplea A. G., 1989; Oldham R. K., 1991).

Таким образом, очевидно, что фармакологические свойства перечисленных ферментов благоприятно влияют на течение раневого процесса в различные его фазы.

### **Местное лечение ферментами.**

Во второй половине прошлого века возлагались колоссальные надежды на использование протеолитических ферментов для очищения гнойных ран, особенно в первую фазу раневого процесса. Наибольший вклад в изучение этой проблемы внесла школа академика АМН СССР В.И. Стручкова. Ферменты называли “биологическим скальпелем”, способным быстро и безболезненно удалять из раны некротические массы. Однако многолетний опыт применения протеолитических ферментов, вводимых в чистом виде непосредственно в рану, показал, что такой способ лечения не оправдывает возложенных на него надежд. Так активность протеаз в гнойной ране быстро и резко падает: через 15-20 минут они теряют активность вследствие расщепления тканевыми и сывороточными ингибиторами крови (Гостищев В.К. и соавт., 1980). Слабое действие ферментов объясняется еще и тем, что они наиболее “работоспособны” в нейтральной среде, а в гнойной ране, как правило, развивается стойкий ацидоз с рН ниже 7,0 (Кузин М.И., Костюченко Б.М., 1990). Кроме того, протеазы не лизируют коллаген, поэтому добиться с их помощью полного очищения раны практически невозможно, а применение коллагеназ одновременно с очищением раны повреждает раневую коагулят (Шарма Х., Хальбгевакс Я., 1978). Наконец свободно помещенные в рану протеазы просто в значительном количестве “вымываются” с раневой поверхности вместе с раневым отделяемым за счет гигроскопичности стандартных перевязочных средств. Этими обстоятельствами, видимо, и объясняются сообщения о том, что применение протеолитических ферментов не привело к существенному сокращению сроков лечения больных с местной гнойной инфекцией (Ивашкевич Г.А. и соавт., 1980; Кузин М.И., Костюченко Б.М., 1982). Однако, безболезненное для больного и быстрое очищение гнойных ран с помощью биологически активных или химических препаратов оставалось заманчивой перспективой для хирургов, и заставляло исследователей совершенствовать ферментосодержащие перевязочные средства и препараты для местного лечения гнойных ран.

Уже в конце двадцатого века наиболее убежденные сторонники протеолитических ферментов предложили более перспективное использование протеиназ в виде проточного ферментативного некролиза, а также в виде ферментов иммобилизованных на различных носителях (Толстых П.И. и соавт., 1985; Гостищев В.К., 1986). Хорошие

результаты этих исследований сдерживались, однако, для широкого применения из-за дороговизны производства фиксированных протеиназ. Современные же фармакологические технологии позволяют выпускать относительно дешевые перевязочные средства с фиксированными на них протеолитическими ферментами. Применение же для этих средств современных медицинских материалов позволяет значительно снизить указанные выше недостатки, а сочетание местного лечения различными ферментами в зависимости от фазы раневого процесса с системной энзимотерапией – практически нивелировать их (Савельев В.С. и соавт., 2002; Кошкин В.М. и соавт., 2004).

В настоящее время в нашей стране наиболее доступны и отвечают всем современным требованиям следующие ферментосодержащие перевязочные средства:

**“Дальцекс-трипсин”**, представляет собой биосистему, состоящую из модифицированной целлюлозы, на которую иммобилизован протеолитический фермент трипсин. Прочная связь фермента с носителем оставляет интактным активный центр фермента и, таким образом, не затрагивает его действие на субстрат. Благодаря наличию химической связи препарат обладает пролонгированным действием до 72 часов. “Дальцекс-трипсин” обладает мощным протеолитическим действием, ускоряет процессы регенерации и полностью атравматичен (эффект “неприклеивания”).

Салфетка **“Протеокс-М”** с трипсином и мексидолом представляет собой биологически активный лечебный материал на основе медицинской марли в форме диальдегид целлюлозы. Мексидол – структурный аналог витаминов группы В, является антиоксидантом, т.е. ингибитором свободнорадикальных процессов. Оказывает выраженное антигипоксическое действие и эффективен при разных видах гипоксии. Введение в молекулу диальдегидцеллюлозы двух биологически активных веществ разных классов обеспечивает пролонгированное антиоксидантное и протеолитическое действие. В период нахождения в ране салфетка должна сохранять влажность, что обеспечивает проявление специфической активности входящих в нее компонентов и исключает прилипание к раневой поверхности.

Салфетка **“Протеокс-Д”** с трипсином и диэтоном представляет собой биологически активный лечебный материал из диальдегидцеллюлозы, на которую иммобилизованы протеолитический фермент трипсин и антиоксидант диэтон. Механизмы действия и способ применения такие же, как и у салфетки “Протеокс-М”.

Салфетка с трипсином **“Протеокс-Т”** – это четырехслойная аппликация из диальдегидцеллюлозы с химически присоединенным к ней ферментом трипсином. По сравнению с двумя предыдущими не обладает антигипоксическим действием, но имеет более выраженный дренирующий эффект за счет материала носителя. Салфетка с лизоамидазой **“Лизоамид”** представляет собой биологически активный перевязочный материал для лечения гнойных ран с повышенной микробной обсемененностью. Повышенная терапевтическая активность салфетки обеспечивается за счет иммобилизации ферментного препарата лизоамидазы на диальдегидцеллюлозу определенной степени окисления. Салфетка действует пролонгированно и проявляет

активность только во влажном состоянии.

Повязка с трипсином **“ПАМ-Т”** представляет собой многослойное раневое покрытие для оказания первой помощи в военно-полевых условиях. Лечебный, прилегающий к ране слой, состоит из трехслойной аппликации диальдегидцеллюлозы с иммобилизированным на нее трипсином. Имеются два варианта впитывающего слоя: медицинский материал с высокой впитывающей способностью, с обеих сторон покрытый перфорированной пленкой, или нетканное холстопршивное полотно с защитным слоем из полиэтиленовой пленки. Слои повязки соединены между собой. Лечебный слой повязки рекомендуется увлажнить перед наложением на рану.

Перевязочное средство первой помощи – повязка с трипсином и лизоцимом **“ПАМ-ТЛ”**. Обладает ярко выраженным антибактериальным и протеолитическим действием. Изготавливается в виде трехслойной текстильной композиции. Прилегающий к ране слой представляет собой диальдегидцеллюлозу с соиммобилизованными ферментами трипсином и лизоцимом. Второй, впитывающий слой, изготовлен из нетканного медицинского материала. Третий, защитный слой – это полиэтиленовая пленка. Другой вариант впитывающего слоя: медицинский материал с высокой впитывающей способностью, с обеих сторон покрытый перфорированной пленкой. Слои повязки соединены между собой. Повязка атравматична. Перед наложением на рану лечебный слой следует увлажнить.

**Стрептокиназа** – фибринолитик. Представляет собой белок с молекулярной массой до 50 000 дальтон, продуцируется определенными штаммами стрептококка. Обладает фибринолитической активностью. При соединении с плазминогеном стрептокиназа образует комплекс, активирующий переход плазминогена крови или кровяного сгустка в плазмин – протеолитический фермент растворяющий фибрин. В виде местного средства используется для экспозиционно-промывного дренирования свернувшихся гематораксов и гемартрозов. Применяется с осторожностью, в виду возможности развития повторного кровотечения.

Мазь **“Ируксол”**, содержащая клостридилпептидазу и левомицетин. Клостридилпептидаза является ферментом протеолитического действия, выделенным из *Clostridium histolyticum* и способным расщеплять коллаген. В гнойной ране «ируксол» остается высокоактивным, так как оптимальное значение pH для него составляет менее 7,0. Следует помнить, что применение «ируксола» в начале первой фазы раневого процесса может вызвать аррозивные кровотечения или распространение инфекции при несформированном еще грануляционном вале.

Исходя из представленных характеристик современных перевязочных средств, у специалистов столкнувшихся с одной из форм хирургической инфекции или инфицированием чистых ран появляется возможность активно влиять на течение раневого процесса в различные его фазы. При этом не следует думать, что ферментсодержащие перевязочные средства смогут заменить скальпель хирурга при радикальном хирургическом лечении гнойных заболеваний или хирургической обработке ран. Их роль

в другом. При правильно проводимом базисном лечении, и рациональном использовании ферментов в послеоперационном периоде, они сократят сроки очищения раны, предотвратят хронизацию инфекционного процесса, позволят избежать выполнения повторных хирургических обработок и, тем самым, облегчат страдания больного.

### **Системная энзимотерапия.**

Более 40 лет тому назад в Германии было начато промышленное производство Вобэнзима – первого и основного препарата системной энзимотерапии. Основоположником метода СЭТ является профессор Макс Вольф, который в конце 20-х годов прошлого столетия теоретически обосновал возможность лечения заболеваний с помощью смесей ферментов растительного и животного происхождения. В ходе дальнейших исследований была создана серия полиферментных препаратов, применяемых перорально и оказывающих системное действие (Флогэнзим, Вобэ-Мугос Е, Мулсал N). Широкое использование и признание во многих странах мира данный метод получил благодаря активной деятельности профессора К. Рансбергера.

*Системная энзимотерапия представляет собой метод терапевтического воздействия с помощью целенаправленно составленной смеси гидролитических ферментов растительного и животного происхождения и рутина, оказывающих кооперативное действие на ключевые физиологические и патофизиологические процессы.* Препараты для СЭТ оказались эффективными в лечении большого числа заболеваний, в частности хирургических. Известно, что в ответ на повреждающие воздействия организм отвечает, прежде всего, неспецифическими защитными реакциями. Следствием многих заболеваний и состояний, прежде всего, ранений и травм, является воспалительный процесс, протекающий с различной степенью интенсивности. Препараты СЭТ, обладая способностью снижать выраженность и оптимизировать течение воспаления, ускоряют, тем самым, репаративные процессы.

### ***Фармакологические свойства основных компонентов полиферментных препаратов***

Наиболее применяемыми в хирургической практике полиферментными препаратами являются Вобэнзим и Флогэнзим (MucosPharma, Германия). Оба препарата разрешены для применения в России. Регистрационный номер Вобэнзима П №011530/01-1999 от 30.11.2004, Флогэнзима П №012753/01-2001 от 27.12.2004. В состав этих препаратов входят животные и растительные протеазы, взаимно дополняющие друг друга своей

специфичностью относительно субстратов воспаления. В полиферментных препаратах присутствуют трипсин, химотрипсин, амилаза, липаза и панкреатин, которые получают из поджелудочных желез животных, а также папаин и бромелаин, добываемые, соответственно, из растений *Caricacarpa* и *Ananascomusus* (Таблица 1). Благодаря биохимическим свойствам компонентов препаратов каждый из них имеет широкий спектр воздействий на различных этапах воспалительного процесса.

Таблица 1

Состав полиферментных препаратов, применяемых для  
системной энзимотерапии

| Происхождение         | Вещество           | Содержание      |                  |
|-----------------------|--------------------|-----------------|------------------|
|                       |                    | <i>Вобэнзим</i> | <i>Флогэнзим</i> |
| Растительные ферменты | <i>Бромелаин</i>   | 60 мг (164 ЕД)  | 90 мг (450 ЕД)   |
|                       | <i>Папаин</i>      | 45 мг (225 ЕД)  |                  |
| Животные ферменты     | <i>Трипсин</i>     | 24 мг (12 мкат) | 48 мг (24 мкат)  |
|                       | <i>Химотрипсин</i> | 1 мг (5 мкат)   |                  |
|                       | <i>Панкреатин</i>  | 100 мг (300 ЕД) |                  |
|                       | <i>Амилаза</i>     | 10 мг           |                  |
|                       | <i>Липаза</i>      | 10 мг           |                  |
| Растительное          | <i>Рутин</i>       | 50 мг           | 100 мг           |

Полиферментные препараты, используемые для СЭТ, представлены в виде таблетированных форм и покрыты защитной оболочкой, которая растворяется в кишечнике. Благодаря этому не происходит разрушения и инактивации энзимов под действием желудочного сока.

#### ***Фармакокинетика и фармакодинамика полиферментных препаратов***

В течение длительного времени возможность абсорбции из кишечника нерасщепленных высокомолекулярных протеинов являлась дискуссионной темой. К настоящему времени это предположение получило убедительные доказательства в ряде проведенных исследований (LiebowC. и RothmanS., 1975), в том числе в отношении абсорбции ферментов из кишечника в кровь или лимфатическую систему, где протеиназы связываются с антипротеиназами сыворотки. При этом скорость абсорбции ферментов зависит от многих факторов, включая время, форму и способ их введения, а также особенность используемых энзимов. Величина абсорбции протеиназ, в зависимости от молекулярного веса (MenzeJ., 1978), варьировала от сотых долей процента до 30-40% при определении их с помощью иммунологических и радиоизотопных методик.

Механизм всасывания макромолекул включает в себя: абсорбцию через окончания микроворсин, эндоцитоз через цилиндрические энтероциты и мембранозные М-клетки на поверхности Пейеровых бляшек, а также абсорбцию с помощью мигрирующих

лимфоцитов (Streichhahn P., Pollinger W., Ransberger K., 1988). Эндогенные энтеропанкреатические ферменты, которые участвуют в энтеропанкреатической циркуляции, также реабсорбируются из кишечника, благодаря механизмам кишечной абсорбции (Seifert J., 1988).

Абсорбция макромолекул представляет собой активный метаболический процесс. При этом возможности транспортной системы ограничены и индивидуально варьируют. Даже у одного и того же человека, в зависимости от различных факторов, способность кишечника всасывать белки сильно варьирует (Castello R., 1994). Наконец, решающими явились исследования Gardner и Steffens (1995), доказавших всасывание бромелаина у здоровых добровольцев. Кроме того, ими было показано, что связанный с антипротеазой бромелаин, сохраняет свою каталитическую активность. Для этого использовался субстрат, способный проникать к активному центру энзима, несмотря на его связь с антипротеазой.

В *in vivo* исследованиях Menzel J., Werk W. (1978) подтверждена возможность абсорбции меченных изотопами гидролаз из кишечника. Эксперименты проводились на кроликах, морских свинках и крысах, которым назначали смесь  $^{14}\text{C}$  и  $^3\text{H}$ - меченных гидролаз в Вобэнзиме через желудочный зонд. Через интервал времени от 45 минут до 2 часов максимальный уровень радиоактивных изотопов определялся в периферической крови. Только спустя 24 часа этот показатель возвращался к норме. По внутримолекулярному транспорту изотопов и измерению фрагментированных гидролаз определяли темп абсорбции, который являлся очень высоким. Путем применения SDS-гелиевого электрофореза авторы показали, что около 86% активности в одночасовых пробах связано с макромолекулами, молекулярный вес которых соответствовал изучаемым гидролазам.

Seifert J. дифференцировал результаты зондового энтерального приема гидролаз анестезированным крысам, используя методику, при которой метили гидролазы  $^{123}\text{I}$ , содержащиеся в Вобэнзиме. Через 6 часов после введения определяли остаточную активность радиоизотопа  $^{123}\text{I}$  в лимфе. Разница между введенным количеством и остаточным количеством в кишечнике в конце исследования соответствовала скорости абсорбции. При этом в течение шести часов эксперимента, приблизительно, 20% макромолекул меченных радиоизотопом энзимов всасывались в неизменном состоянии.

В многоцелевом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Kleine M.-W., Pubst H. (1988), выполненном на здоровых испытуемых было показано, что протеолитическая активность сыворотки увеличивается при энтеральном приеме комбинированных полиферментных препаратов. Этот эффект регистрировали уже через 1 час после приема препарата с увеличением, в зависимости от введенной дозы. Через 12 часов протеолитическая активность плазмы приближалась к нормальным физиологическим значениям. Полученные данные также свидетельствовали, что, несмотря на дальнейшее увеличение дозы выше определенной максимальной величины, значительного увеличения протеолитической активности сыворотки не происходило. Это



исследование подтвердило возможность кишечной абсорбции макромолекул, которые имеют четкий дозозависимый эффект.

После всасывания протеолитических ферментов происходит их связывание с белками крови - так называемыми сывороточными ингибиторами протеиназ (антипротеазами). Большинство антипротеаз относится к группе острофазовых белков. Они влияют на активность ферментов и модулируют их специфичность. Основным и наиболее изученным представителем антипротеаз является  $\alpha_2$ -макроглобулин (Carell R. W., 1982), который является безопасным ингибитором протеолитических ферментов. Связь между  $\alpha_2$ -макроглобулином и протеолитическими ферментами является обратимой. При этом, ферменты располагаются внутри  $\alpha_2$ -макроглобулина, сохраняя не только свою каталитическую активность, но и пространственно регулируются по отношению к своему субстрату (Starkey P. M., Barret A. J., 1977; Putman F. W., 1987).

Кроме связывания ферментов  $\alpha_2$ -макроглобулин адсорбирует и регулирует уровень ряда цитокинов, включая фактор некроза опухоли (Веремеенко К. Н., Коваленко В. Н., 2000). При этом, в результате взаимодействия с протеиназами, "медленная" форма  $\alpha_2$ -макроглобулина превращается в "быструю" форму  $\alpha_2$ -макроглобулина. Одновременно с этим его "быстрая" форма приобретает дополнительные способности к связыванию с цитокинами и гормонами. "Медленная" форма постепенно исчезает из циркуляции, "быстрая" - элиминируется намного быстрее, что опосредуется LDL рецепторами клеток макрофагов, моноцитов и др. (Веремеенко К. Н., 1983; Kleine M. - W., 1998). Благодаря транспорту  $\alpha_2$ -макроглобулином цитокинового комплекса в клетку, включаются различные механизмы обратной связи, которые приводят к снижению уровня гиперпродукции цитокинов.

### ***Основные свойства и особенности действия полиферментных препаратов***

Полиферментные препараты обладают следующими эффектами: противовоспалительным, противоотечным, вторично-аналгезирующим, фибринолитическим, антиагрегантным и иммуномодулирующим. Благодаря такому комплексному действию препараты данной группы широко используются в хирургической и терапевтической практике (Таблица 2).

Под действием составляющих Вобэнзима и Флогэнзима снижается активность воспалительных процессов и моделируются физиологические защитные реакции организма, что способствует физиологичному течению воспаления на всех его стадиях (Wald M., Olejar T., Sebkova V., 2001). При непосредственном участии энзимов снижается выраженность медиаторной атаки в зоне воспаления и повреждение тканей, под влиянием рутин стабилизируется проницаемость сосудистой стенки, что, в свою очередь, обеспечивает восстановление микроциркуляции и ликвидацию отека. Энзимы уменьшают инфильтрацию плазматическими белками интерстиция и увеличивают элиминацию белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления. Это облегчает утилизацию

продуктов воспаления, а также улучшает снабжение тканей кислородом и питательными веществами.

Таблица 2

Спектр действия гидролитических ферментов

| Фермент            | Уменьшение отека | Тромболиз | Фибринолиз | Расщепление ЦИК | Модуляция рецепторов | Клеточная активность |
|--------------------|------------------|-----------|------------|-----------------|----------------------|----------------------|
| <i>Бромелаин</i>   | +++              | +         | ++         | ++              | +                    | +                    |
| <i>Папаин</i>      | +                | ++        | -          | +++             | ++                   | +                    |
| <i>Трипсин</i>     | ++               | ++        | +++        | -               | ++                   | +                    |
| <i>Химотрипсин</i> | -                | +         | +++        | ++              | ++                   | +                    |

Энзимы оказывают также анальгетическое действие, как непосредственно - путем прямого протеолиза медиаторов воспаления, так и косвенно - путем оптимизации воспалительного процесса: уменьшения онкотического давления, отека тканей и сдавления нервных окончаний и устранения ишемии за счет нормализации микроциркуляции (Палехов А.В., Минаев С.В., 2000).

Энзимные препараты способствуют физиологическому ходу воспалительного процесса, предотвращая при этом его патологическое развитие. Этим предупреждается развитие хронических рецидивирующих воспалительных процессов, нередко индуцирующих аутоиммунные заболевания. Вместе с тем, следует отметить, что рутин, входящий в состав препаратов Вобэнзим и Флогэнзим, нормализует проницаемость сосудистой стенки, снижая выраженность отека, а также препятствует экстравазации плазмы и форменных элементов крови (Buddecke E., 1985; Felix W., 1986, Ransberger K., 1988).

Вобэнзим и Флогэнзим снижают тромбообразование и усиливают процессы фибринолиза, тормозят агрегацию тромбоцитов, оказывают влияние на адгезивные молекулы и повышают способность эритроцитов изменять свою форму. Понижая вязкость крови, энзимы способствуют улучшению кровоснабжения органов и тканей и, соответственно, их трофики. Целый ряд клинических испытаний продемонстрировал высокую эффективность энзимных препаратов при лечении таких заболеваний, как тромбозы, тромбозы и облитерирующий эндартериит, а также при профилактике тромбоэмболических осложнений (Klimm, H.-D., 1995; Веремеенко К.Н., 1999; Репина М.А., 1999; Кошкин В.М., 1998, 2001; Неверов В.А., Климов А.В., Стернин Ю.И., 2002).

Guggenbichler J.P. и соавт. (1988) изучали эффект воздействия различных концентраций раствора Вобэнзима на процесс фибринолиза и образование фибрина. При этом, с помощью ионов кальция или антистафилококковой плазмы они вызывали коагуляцию фибрина в сыворотке крови человека или кролика с добавлением лимонной кислоты. В последующем фибриновый сгусток подвергали воздействию препарата Вобэнзим в виде суспензий различных концентраций. Опыты показали, что фибриновый сгусток

растворялся со скоростью, пропорциональной концентрации препарата Вобэнзим в растворе (Guggenbichler J. P., 1988; Веремеенко К.Н., 1999).

Фибринолитическое действие препарата Вобэнзим наблюдается и при рассасывании гематом. В экспериментах на животных Streichnan P. и соавт. (1988) обнаружили, что гематомы, возникшие в результате ранений, травм или других причин, под влиянием Вобэнзима рассасывались гораздо быстрее. Петехии исчезали в течение периода, который был на 55% короче, чем в группе плацебо.

Наряду с эндогенными факторами, отвечающими за процесс воспаления, не следует забывать об экзогенных факторах. Наиболее часто встречающейся в клинической практике является микробная контаминация раны. Так микроорганизмы (Манграм А.Д., Хоран Т.К., 2003) могут содержать или продуцировать токсины или другие вещества, которые повышают их способность к инвазии, повреждению тканей и выживанию в макроорганизме. При этом большая часть грамотрицательных бактерий имеют эндотоксин, стимулирующий выработку цитокинов, которые запускают системную воспалительную реакцию организма. Запредельная стимуляция цитокинами иммунной системы может приводить к полиорганной недостаточности (Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, 1980; Demling R, LaLonde C, 1993; Henderson B, Poole S, Wilson M., 1996).

Ферменты, входящие в состав Вобэнзима и Флогэнзима (Kleine MW., 1998), ускоряют распад медиаторов воспаления, повышают фагоцитарную и цитотоксическую активность иммуноцитов. Также увеличивается продукция недостающих для адекватного воспалительного ответа цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12) со снижением или элиминацией сверхпродуцируемых цитокинов (провосполительных, кахектизирующего и фибротизационного).

Проведенные исследования также показали (Barsom S, Sasse-Rollenhagen K, Betterman A, Zur A., 1983; Мазуров В.И., Лиля А.М., 1999), что Вобэнзим и Флогэнзим увеличивают концентрацию в сыворотке крови у пациентов химиотерапевтических средств (антибиотиков, сульфаниламидов, уросептиков). Благодаря этому происходит облегчение их проникновения в ткани, особенно в очаг воспаления. При этом с завершением курса комбинированной терапии (цистита, пиелостита, простатита, аднексита), снижается не только длительность лечения, но и не возникают, что особенно актуально, рецидивы заболевания. Кроме этого, в работе (Guggenbichler J.P., 1988) отмечалась особенность Вобэнзима увеличивать проникновение антибиотиков в стафилококковые абсцессы (увеличение концентрации химиопрепаратов в очаге воспаления). Это является чрезвычайно важным моментом, поскольку известно, что даже адекватно подобранные антибактериальные препараты с трудом проникают в очаг воспаления. Особенно это характерно для хронических и подострых заболеваний, сопровождаемых, одновременно, развитием фиброзного процесса.

Сочетанное применение антибактериальных препаратов с Вобэнзимом и Флогэнзимом повышает не только концентрацию антибиотиков, но и снижает их токсичность и побочные действия, в том числе и дисбактериоз (Беднова В.Н., Борисенко К.К.,

Новолоцкая Т.И., 1998; Ernst E., Matrai A., 1987; Kleine M.W., van Schaik W., 1996). В этой связи СЭТ может рассматриваться как важный компонент бустер-терапии (терапии усиления), используемой довольно широко в клинической практике (Ремезов А.П., 2001; Vogler W., Streichhan P., 1993; Schlueter P., Stauder C., 1996)

Способность энзимов повышать концентрацию антибиотиков в крови, облегчать их проникновение в ткани и, тем самым, повышать эффективность терапии известна уже много лет (Ремезов А.П., 2001; Lake-Bakaar G., Rubio C.E., Mc Kavanagh S., 1980; Dittmar F.W., 1990).

Патофизиологическая обоснованность применения системной энзимотерапии, ее эффективность и многопрофильность действия (это выгодно отличает СЭТ от других лечебных методов), благоприятное влияние на патологический процесс, удобство применения и хорошая переносимость позволяют рекомендовать ее для лечения хирургической инфекции, а также для профилактики осложнений ближайшего послеоперационного периода при всех видах хирургических вмешательств. Экономическая эффективность СЭТ определяется сокращением койко-дня, снижением потенциальных расходов, связанных с лечением возможных осложнений, а также снижением числа неблагоприятных, нередко инвалидизирующих, отдаленных последствий (Савельев В.С., 2002; Шляпников С.А., 2001).

#### **Алгоритмы применения ферментов в медицинских учреждениях МО РФ в зависимости от нозологических форм хирургической инфекции.**

На сегодняшний день, обобщив накопленный опыт применения ферментов, выработаны следующие профилактические и лечебные показания к системной энзимотерапии в хирургической практике:

- Профилактическая и лечебная модуляция раневого процесса;
- Профилактика развития гипертрофических и келоидных рубцов;
- Профилактика и лечение сепсиса;
- Лечение анаэробной неклостридиальной инфекции мягких тканей;
- Лечение синдрома длительного (позиционного) сдавления;
- Профилактика и лечение спаечного процесса;
- Профилактика тромбообразования и улучшение реологических свойств крови;
- Лечение посттромботической болезни и острых тромбозов;
- Лечение трофических язв различного генеза;
- Лечение хронической артериальной недостаточности;
- Активация вялотекущих ран;
- Уменьшение экссудации, очищение и ускорение пролиферации в гнойной ране;
- Разрешение воспалительных и инфильтративных процессов в тканях;
- Уменьшение болевого синдрома (вторичный анальгезирующий эффект);
- Лечение нелактационных маститов;
- Разрешение лимфостаза и лимфедемы;

- Лечение фурункулеза, рожи и пиодермий;
- Лечение хронических воспалительных процессов в гинекологии;
- Комплексная терапия генитального эндометриоза;
- Лечение острых и хронических воспалительных процессов в урологии;
- Лечение диабетической ангиопатии и синдрома диабетической стопы.

Схема назначения препаратов для СЭТ (Вобэнзим или Флогэнзим) может значительно варьировать в зависимости от особенностей основного хирургического заболевания, от характера сопутствующих заболеваний и экстренности хирургического вмешательства. Это во многом определяется лекарственной формой препаратов, то есть необходимостью их приема *per os*. Так в экстренных ситуациях, когда нет возможности начать СЭТ до операции, прием данных препаратов в послеоперационном периоде обычно становится возможным после того, как больной начинает самостоятельно питаться. В плановой хирургии начало СЭТ может значительно варьировать – от 3 до 14 дней до операции и больше, в зависимости от характера основного и сопутствующих заболеваний. Иначе говоря, в ряде случаев речь может идти о предварительном применении СЭТ для лечебных целей, что в последующем создает более благоприятные условия для течения послеоперационного периода (Савельев В.С., 2002). При этом дозы препарата: для Вобэнзима – от 3 до 15 драже 3 раза в сутки, для Флогэнзима – 1-4 драже 3 раза в сутки (Таблица 3).

Таблица 3

Лечебные дозы полиферментных препаратов для СЭТ

| <b><i>Препарат для СЭТ</i></b>    | <b>Вобэнзим</b>          | <b>Флогэнзим</b>         |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b><i>Длительность курса</i></b>  | 2-4 недели               | 2-4 недели               |
| <b><i>Среднесуточная доза</i></b> | 5-7 драже 3 раза в сутки | 2-3 драже 3 раза в сутки |
| <b><i>Максимальная доза</i></b>   | 15 драже 3 раза в сутки  | 4 драже 3 раза в сутки   |
| <b><i>Минимальная доза</i></b>    | 3 драже 3 раза в сутки   | 1 драже 3 раза в сутки   |

Показаниями для местного лечения ферментосодержащими препаратами является собственно наличие раневого дефекта. При этом следует придерживаться следующей схемы лечения. На свежих ранах с предполагаемой возможностью инфицирования или для его профилактики используются повязки «ПАМ-Т» и «ПАМ-ТЛ». В начале первой фазы раневого процесса, при высокой микробной обсемененности раны, оптимально применение салфеток «Лизоамид». В разгар первой фазы, для очищения раны целесообразно использовать салфетки с фиксированным трипсином. В данном случае выбор салфетки остается за лечащим врачом и зависит от патологического процесса и количества раневого экссудата.

В конце первой фазы раневого процесса и в начале второй, для полного очищения раны и профилактики образования грубых, гипертрофических и келоидных рубцов возможно использование повязок с мазью «Ируксол». При этом, однако, следует помнить, что «Ируксол» может повреждать раневой коагулят. Поэтому не следует применять эту

мазь в ранах склонных к аррозивным кровотечениям. Также не следует применять «Ируксол» при анаэробной инфекции. Входящая в его состав клостридилпептидаза и так выделяется анаэробными бактериями и может вызвать дальнейшее распространение инфекции.

Сочетанное применение СЭТ и местного лечения ферментами потенцируют друг друга. При этом передозировка невозможна, так как фиксированные на салфетках ферменты работают непосредственно в ране и не всасываются в кровеносное русло.

Централизованное медицинское снабжение в ВС РФ, этапная система лечения и анализ многолетнего опыта применения энзимов в различных областях хирургии позволяют выработать алгоритмы для местного лечения ферментами и СЭТ у больных с хирургической инфекцией и для ее профилактики на различных этапах медицинской эвакуации.

#### **Этап первой медицинской помощи**

(само- и взаимопомощь, и помощь санитар-инструктора)

##### **и этап доврачебной помощи**

(оказывается фельдшером на медицинском пункте батальона):

Местное лечение ферментами и системная энзимотерапия не используются, так как индивидуальный перевязочный пакет (ИПП), аптечка индивидуальная (АИ), аптечка войсковая (АВ), сумка медицинская войсковая (СМВ), а также фельдшерский комплект не предусматривают данного вида лечения.

#### **Этап первой врачебной помощи:**

(оказывается силами врачей общей практики на медицинском пункте полка) Системная энзимотерапия не проводится. Возможно использование повязок «ПАМ-Т» и «ПАМ-ТЛ» для профилактики инфицирования и явном инфицировании ран перед отправкой на следующий этап.

Следует отметить, что использование указанных повязок не избавляет врача от необходимости выполнять остановку кровотечения, туалет раны и транспортную иммобилизацию.

#### **Этап квалифицированной врачебной помощи:**

(оказывается врачом хирургом в хирургических отделениях отдельного медицинского батальона (ОмедБ), отдельного медицинского отряда (ОМО), медицинского отряда специального назначения (МОСН), гарнизонного госпиталя)

Местное лечение ферментами проводится по указанной выше схеме с использованием, имеющихся в наличии перевязочных средств, в зависимости от фазы раневого процесса.

Системная энзимотерапия проводится флогэнзимом по указанным показаниям в среднесуточной дозе, курсом 2-4 недели.

#### **Этап специализированной медицинской помощи:**

(оказывается врачами специалистами отделений хирургического профиля базовых, окружных госпиталей, а также госпиталей центра)

Местное лечение ран фиксированными ферментами такое же, как и на предыдущем этапе. Кроме того, используются нефиксированные ферменты в виде растворов для

экспозиционно–промывного дренирования полостей (плевральных, полостей крупных суставов и пункционно-дренированных абсцессов). При свернувшихся гемотораксе и гемартрозе, используют раствор, содержащий 500 тыс.ед. стрептокиназы на 100 мл физиологического раствора. Объем вводимого в полость раствора рассчитывают исходя из соотношения 500 тыс.ед стрептокиназы на 1 литр кровяного сгустка. Экспозиция раствора в полости 6-8 часов с последующей аспирацией всего содержимого. При пиотораксе, гнойном артрите и пункционно-дренированных абсцессах применяется раствор трипсина в концентрации 10 мг на 10 мл раствора. Раствор вводится в дренированную полость после аспирации ее содержимого в объеме равном аспирируемому. Экспозиция раствора в полости 2-4 часа с последующей аспирацией всего содержимого полости. При нагноении гемоторакса и гемартроза целесообразно начать экспозиционно-промывное дренирование с введения стрептокиназы с последующим введением трипсина. Растворы препаратов вводятся в тех же концентрациях и с теми же экспозициями последовательно.

Системная энзимотерапия на данном этапе проводится в зависимости от нозологической формы основного заболевания, характера его течения, сопутствующей патологии, возраста больного, его физического состояния и других факторов. В конечном счете, выбор препарата для СЭТ, его дозировку и продолжительность курса определяет лечащий врач, начальник отделения, ведущий специалист или консилиум врачей. Квалификация специалистов данного этапа медицинской помощи позволяет адекватно определить показания, дозировку и продолжительность курса СЭТ даже в самых затруднительных случаях.

Тем не менее, накопленный опыт лечения протеолитическими ферментами позволяет определить стандартные схемы СЭТ для основных нозологических форм, связанных с микробным воспалением и его профилактики (Таблица 4).

Таблица 4

Оптимальные курсы системной энзимотерапии в зависимости от нозологического процесса на этапе специализированной медицинской помощи.

| Патологический процесс  | Флогэнзим            |                  | Вобэнзим               |                  |
|---|----------------------|------------------|------------------------|------------------|
|   | Доза<br>(Драже)      | Курс<br>(недели) | Доза<br>(Драже)        | Курс<br>(недели) |
| <i>Профилактика инфицирования послеоперационных ран и развития гипертрофических рубцов*</i> | 2-3<br>3 раза в день | 2                | 5-7<br>3 раза в день   | 4-6              |
| <i>Сепсис**</i>   | 3-4<br>3 раза в день | 1,5-2            | 10-15<br>3 раза в день | 4-8              |

|  |                     |       |                       |     |
|--|---------------------|-------|-----------------------|-----|
| <i>Анаэробная неклостридиальная инфекция мягких тканей**</i>   | 3-4<br>3раза в день | 1,5-2 | 7-10<br>3 раза в день | 4-6 |
| <i>Синдром длительного сдавления**</i>   | 3-4<br>3раза в день | 1,5-2 | 7-10<br>3 раза в день | 4-6 |
| <i>Профилактика спаечного процесса*</i>  | 2-3<br>3раза в день | 2     | 5-7<br>3 раза в день  | 4-6 |
| <i>Трофические язвы различного генеза***, синдром диабетической стопы*** и вялогранулирующие раны*</i> | 2-3<br>3раза в день | 2-3   | 5-7<br>3 раза в день  | 4-6 |
| <i>Хроническая артериальная недостаточность***</i>   | 2-3<br>3раза в день | 2-3   | 5-7<br>3 раза в день  | 4-6 |
| <i>Гнойные раны*</i>   | 2-3<br>3раза в день | 2     | 5-7<br>3 раза в день  | 2-3 |
| <i>Воспалительные и инфильтративные процессы в тканях*</i>   | 2-3<br>3раза в день | 2     | 5-7<br>3 раза в день  | 2   |
| <i>Нелактационные маститы**</i>  | 3<br>3раза в день   | 1     | 3<br>3 раза в день    | 3-5 |
| <i>Лимфостаз и лимфедема***</i>  | 2-3<br>3раза в день | 4     | 5-7<br>3 раза в день  | 4-6 |
| <i>Фурункулез, неосложненная рожа, пиодермии и поверхностные ожоги (отморожения)*</i>                  | 2-3<br>3раза в день | 2     | 3-5<br>3 раза в день  | 2-3 |
| <i>Буллезная и некротическая формы рожи***, глубокие ожоги (отморожения)**</i>                         | 3-4<br>3раза в день | 2     | 5-7<br>3 раза в день  | 4-6 |
| <i>Хронические воспалительные процессы в гинекологии и генитальный эндометриоз***</i>                  | 2-3<br>3раза в день | 2-3   | 5-7<br>3 раза в день  | 4-6 |
| <i>Лечение острых* и</i>   | 2-3                 | 2     | 5-7                   | 4-6 |



|   |               |  |               |  |
|---|---------------|--|---------------|--|
| <i>хронических*** воспалительных процессов в урологии</i> | 3 раза в день |  | 3 раза в день |  |
|---|---------------|--|---------------|--|

\* - указывает, что для проведения СЭТ показан курс одного из полиферментных препаратов;

\*\* - указывают, что для проведения СЭТ показаны последовательные курсы препаратов, начиная с курса флогэнзимом;

\*\*\* - указывают, что последовательные курсы препаратами СЭТ, в лечебных и профилактических целях следует проводить повторно, через интервал, определяемый лечащим врачом.

Следует отметить, что хорошая переносимость препаратов СЭТ и отсутствие необходимости в постоянном лабораторном мониторинговании позволяют завершать, 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 СЭТ больным, не требующим стационарного лечения.

### Литература:

- Исмаил Халеф Сайф. Влияние гнойно-воспалительных заболеваний молочной железы на формирование фиброаденоматоза: Автореф.... канд. мед. наук. - СПб., 2003. - 20 с.
- Краснощока А.И. Диагностика и хирургическое лечение больных в центре специализированной хирургии с круглосуточным стационаром кратковременного пребывания: Автореф....канд. мед. наук. - СПб., 2002. - 20 с.
- Иетрова В.В. Хирургическая анатомия и тактика оперативных вмешательств на диабетической стопе: Автореф. ... канд. мед. наук. - СПб., 2001. - 19 с.
- Шпесивцев Ю. А Оптимизация антибиотикотерапии при синдроме диабетической стопы // AquaVitae. - 2000. - № 4. - С. 44-46.
- Шпесивцев Ю.А. Опыт применения препарата СЭТ Флогензим в комплексном лечении больных гнойными формами нелактационного мастита // Мир медицины. - 2002. - № 8. - С. 19-23.
- Шпесивцев Ю. А. Системная энзимотерапия в комплексном лечении нелактационного мастита // Мир медицины. - 2001. - № 9. - С. 16-19.
- Шпесивцев Ю.А. с соавт. Протоколы диагностики и хирургического лечения синдрома диабетической стопы, осложненного гнойно-воспалительным процессом // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. - 2001. - № 3. - С. 59-62.
- Толстов О.А. Хирургическая тактика при лечении различных форм рожи: Автореф.... канд. мед. наук. - СПб., 2000. - 24 с.
- Хирургические инфекции: Руководство / Под ред. И.А. Ерюхи на, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. - СПб., 2003.
- Andenaes K., Amland P.F., Lingaas E. et al. A prospective, randomized surveillance study of postoperative wound infections after plastic surgery: a study of incidence and surveillance methods //Plast. Reconstr. Surg. - 1995. - Vol. 96, № 4. - P. 948-956.
- Ayliffe G.A. Role of the environment of the operating suite in surgical wound infection // Rev. Infect. Dis. - 1991. - Vol. 13 (Suppl. 10). - P. S800-S804.
- Bumpous J.M., Johnson J.T. The infected wound and its management // Otolaryngol. Clin. North. Am. - 1995. - Vol. 28, № 5. - P. 987-1001.
- Flanders E., Hinnant J.R Ambulatory surgery postoperative wound surveillance //Am. J. Infect. Control.- 1990. -Vol. 18, №5. -P. 336-339.
- Gryska P.F., O'Dea A.E. Postoperative streptococcal wound infection. The anatomy of an epidemic //JAMA.- 1970.-Vol.213. – P. 1189-91.
- Madsen M.S., Neumann L, Andersen J.A. Penicillin prophylaxis in complicated wounds of hands and feet: a randomized, double-blind trial. Injury. - 1996. - Vol. 27, № 4. - P. 275-278.
- Page C.P., Bohnen J.M., Fletcher J.R. et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care //Arch Surg. – 1993. – Vol. 128, №1.-P. 79-88.
- Platt R., Zucker J.R, Zaleznik D.F. et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery // J. Antimicrob Chemother. - 1993. - Vol. 31 (Suppl. B). -

P. 43-48.

Rimoldi R.L., Haye W. The use of antibiotics for wound prophylaxis in spinal surgery. Orthop Clin North Am. - 1996. - Vol. 27, № 1. - P. 47-52.

Sanderson R.J. Antimicrobial prophylaxis in surgery: microbiological factors //J. Antimicrob Chemother. - 1993. - Vol. 31 (Suppl. B). - P. 1-9.

Sands K., Vineyard G., Platt R. Surgical site infections occurring after hospital discharge //J. Infect Dis. - 1996. - Vol. 173. - P. 963-970.