

УДК 616.248:616.355-085

**СИСТЕМНА ЕНЗИМОТЕРАПІЯ ТА ДОСВІД ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ
У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Ю. І. Фещенко, І. Ф. Ільїнська, Л. В. Ареф'єва Л. М. Курик, О. А. Канарський, І. П. Турчина
Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Київ, Україна

Бронхіальна астма (БА) продовжує займати провідне місце в структурі захворювань органів дихання і тому питання її патогенезу, діагностики та адекватного лікування залишаються актуальною проблемою як в Україні, так і поза її межами. Серед проблем, з якими стикаються фахівці під час лікування БА, слід у першу чергу виділити такі: складності у визначенні тяжкості її перебігу в окремих пацієнтів та її варіабельність, які породжують труднощі у виборі базисного лікування; неконтрольована БА, яка не піддається терапії; потреба в оптимізації лікування при загостреннях хвороби, а також налагодження співпраці між усіма учасниками лікувального процесу, яке впливає на дотримання усіх лікарських рекомендацій [1].

Метою терапії БА є досягнення й підтримка контролю захворювання, що визначається мінімальними (не більше 2 випадків на тиждень) денними симптомами і потребою в препаратах для їх полегшення, відсутністю нічних симптомів та обмеження активності пацієнта, а також нормальною функцією легенів. До числа важливих складових загального контролю БА відносяться: запобігання зниженню функції легень, виникнення небажаних побічних ефектів ліків і зменшення ризику розвитку загострень. Найчастішою причиною загострень БА у дорослих і дітей виступають вірусні респіраторні інфекції та бактеріальні захворювання дихальних шляхів, які нерідко призводять до втрати контролю й розвитку загострення навіть у пацієнтів з добре контрольованою астмою [11], [12], [17], [18], [21].

Доведено, що загострення БА можуть розвинути у будь-яких пацієнтів, незалежно від її тяжкості та контрольованості, але частіше вони виникають у хворих з тяжким та/або неконтрольованим перебігом хвороби. Загострення БА – це гострі або підгострі епізоди прогресування симптомів БА (задишки, кашлю, свистячих хрипів, скутості грудної клітки або їх поєднання) щодо звичного для пацієнта рівня. Ці епізоди принципово відрізняються від незадовільного контролю астми: при загостренні БА зазвичай відсутня значна добова варіабельність показників швидкості повітряного потоку (ключовий маркер незадовільного

контролю БА), але спостерігається їх зниження в порівнянні зі станом до загострення. На стаціонарному етапі для лікування загострень БА проводять оксигенотерапію, інфузійну терапію, призначають бета-2-агоністи короткої дії, системні глюкокортикостероїди (ГКС), високі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), сульфат магнію, антихолінергічні препарати, теофіліни, парентеральні форми симпатоміметиків [12], [17]. Розуміння механізмів персистуючого запального процесу при БА призвело до розробки нових підходів для її лікування та запобігання загострень із застосуванням біологічних препаратів на основі моноклональних антитіл, спрямованих на конкретні шляхи патогенезу хвороби. Але у розробці методів лікування гострих загострень хвороби спостерігається значно менший прогрес [18], [21], [24]. Це спонукає до пошуку шляхів удосконалення підходів до лікування та профілактики загострень БА. Одним із них може бути застосування системної ензимотерапії.

Системна ензимотерапія – це одна з трьох складових ензимології – вчення про ензими (ферменти), яке перетворилося в галузь науки з різними розділами, котрі мають самостійне значення. Найважливішою галуззю застосування ферментів є медицина [1]. Медична ензимологія включає наступні розділи:

- ензімодіагностику – дослідження ферментів у біологічних рідинах і тканинах з діагностичною та прогностичною метою;
- ензімопатологію – використання ферментів для вивчення патогенезу ряду захворювань;
- ензимотерапію – застосування ферментів, їх активаторів та інгібіторів в лікуванні багатьох хвороб.

Системна ензимотерапія (СЕТ), яка була розроблена М. Вольфом і К. Рансбергером у 1954 р., є методом лікування і профілактики хвороб за допомогою спеціально підібраної комбінації гідролітичних ензимів рослинного та тваринного походження (біологічних катализаторів), які впливають на ключові фізіологічні та патофізіологічні процеси в організмі. Системний ефект екзогенних ензимів забезпечується прямим або опосередкованим впливом гідролаз на діяльність основних органів і систем організму через модуляцію роботи власних ферментних систем або систем антипротеаз і цитокінів [3].

Ензими, або ферменти – це біологічні катализатори білкової природи, які вибірково і спрямовано прискорюють в організмі хімічні перетворення, що становлять обмін речовин. В даний час відомо близько 3000 ферментів, виділених в чистому вигляді, у яких розшифровані первинна структура і просторова організація, а також вивчено будову

специфічних ділянок в їх молекулі – активних центрів, безпосередньо задіяних в процесі біокаталізу. Саме питання застосування очищених ферментів, коферментів і антиферментних препаратів з терапевтичною метою (ензимотерапія) представляють особливий інтерес для клініцистів. Серед них найбільшого поширення набули гідролітичні ферменти, особливо ті, які розщеплюють білок (протеолітичні). Вони складають систему протеолізу, відіграють істотну роль в таких найважливіших біологічних процесах, як обмін білків, згортання крові, фібриноліз, імунні реакції, регуляція артеріального тиску, процеси диференціації та метаболізму сполучної тканини тощо. Ферменти виконують важливі захисні функції, знешкоджуючи як екзогенні (що надходять із зовнішнього середовища), так і ендогенні (що утворюються в самому організмі) токсичні речовини; останні піддаються під дією ферментів різним реакціям окислення, відновлення і, нарешті, розпаду на продукти, що втрачають свої токсичні властивості [2], [3], [23].

Системна ензимотерапія заснована на пероральному застосуванні препаратів, тому що при їх пероральному прийомі відсутні побічні ефекти, характерні для парентерального застосування, навіть високоочищених кристалічних препаратів протеїназ (трипсину, α -хімотрипсину). При пероральному застосуванні препаратів СЕТ мінімізується ймовірність виникнення тромбозів, алергічних реакцій тощо. Вони можуть бути представлені як моноензимними, так і поліензимними лікарськими засобами, які випускаються у формі драже або таблеток, вкритих спеціальною оболонкою, що захищає ензими від інактивації шлунковим соком [3].

Фармакокінетика препаратів СЕТ є складним процесом, що проходить в кілька етапів: прийом препарату → транспорт ензимів в тонкому відділі кишечника → всмоктування в кишечнику → з'єднання з транспортними білками крові → доставка до мішені → вивільнення → розвиток терапевтичного ефекту. Частина, яка залишається в кишечнику, покращує процеси травлення і позитивно впливає на мікрофлору та екологію кишечника [25].

Ензими представляють собою макромолекули, тому їх абсорбція з тонкої кишки здійснюється за тими ж механізмами, що й абсорбція інших макромолекул. Дослідження, проведені з використанням моноклональних антитіл, селективних інгібіторів і синтетичних субстратів підтвердили відносно невисоку всмоктуваність ензимів. Основними шляхами всмоктування компонентів препаратів СЕТ виступають: рецептор-опосередкований піноцитоз; піноцитоз за відсутності специфічних рецепторів до молекул; ендоцитоз через ентероцити та М-клітини на поверхні п'єєрових бляшок кишечника; парацелюлярна дифузія;

персорбція, а також транспорт за допомогою мігруючих лімфоцитів. Ензими, перебуваючи в такому комплексі, виявляються захищеними від розпізнавання гуморальними і клітинними компонентами імунної системи. Тому, навіть при тривалому прийомі, вони не виявляють антигенних властивостей [10].

Вважається, що найважливіша роль в реалізації ефектів СЕТ належить комплексу α 2-М-протеїназа. Протеїназа-антипротеїназа мають важливі регулюючі властивості: вони здатні накопичуватися в осередках запалення, травм, в імунологічно активних зонах та інших патологічно змінених тканинах. Під впливом різних фізичних і хімічних факторів тут відбувається розщеплення частини комплексів, і звільнені протеїнази можуть проявити свою протеолітичну активність. В результаті взаємодії з протеїназами «повільна» форма α 2-М перетворюється в «швидку», що веде до утворення біологічно активної молекули, яка опосередковує цей вплив на тонкі біохімічні процеси в організмі. Вільні або пов'язані з антипротеазами ензими, які містяться в кровоносному руслі, фагоцитуються клітинами системи мононуклеарних фагоцитів або розпадаються до амінокислот й елімінуються природним шляхом. Одночасно з цим, комплекс α 2-М-протеїназа набуває додаткових можливостей шляхом зв'язування з цитокінами і гормонами [10].

Перший препарат для системної ензимотерапії був розроблений М. Вольфом і К. Рансбергером й отримав назву «Wobenzym» (Вобензим). Він містить комплекс протеолітичних ферментів тваринного та рослинного походження, які здатні ефективно впливати на різні фізіологічні і патофізіологічні процеси в організмі. Склад Вобензиму представлений в табл. 1.

Таблиця 1

Склад препарату системної ензимотерапії – Wobenzym

Складові Вобензиму	Кількість в одному драже
Бромелаїн	225 F.I.P. од (45 мг)
Папаїн	90 F.I.P. од. (18 мг)
Трипсин	360 F.I.P. од. (12 мг)
Хімотрипсин	300 F.I.P. од. (0,75 мг)
Панкреатин	345 P.E.P. од. (100 мг)
Амілаза	50 F.I.P. од. (10 мг)
Ліпаза	34 F.I.P. од. (10 мг)
Рутозид	50 мг

Примітка: F. I. P. од – протеолітичні одиниці Європейської фармакопеї (Federation International Pharmaceutical).

Препарати системної ензимотерапії Wobenzym N та Wobenzym PS протягом багатьох десятиліть виготовляються фармацевтичною компанією Німеччини MUCOS Pharma і розповсюджуються американською компанією MUCOS LLC. Ці препарати у США зареєстровані як біологічно-активні добавки або ензими безрецептурної терапії. Незважаючи на це вони широко використовуються як ефективні засоби при багатьох хворобах. В Європі препарати системної ензимотерапії відносяться до ліків, які відпускаються за рецептом і виготовляються за тими ж високими стандартами, що й фармацевтичні препарати. Комбінації тваринного ферменту Wobenzym N та Wobenzym PS, рослинні ферменти та рутозиди є найбільш дослідженими препаратами системних ензимів у світі [24].

Відома імуномодулююча активність препаратів СЕТ, які проявляють імунокоригуючу дію на різних рівнях імунної системи. Так, доведено, що ензими, які входять до складу Вобензиму, підвищують фагоцитарну і цитотоксичну активність імуніцитів (моноцитів / макрофагів, НК-клітин, Т-лімфоцитів тощо), а також сприяють відновленню Th1 / Th2 балансу. Під впливом препаратів СЕТ відбувається регуляція продукції цитокінів, необхідних для адекватної запальної відповіді: в разі зниженої концентрації інтерлейкінів (IL), зокрема IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 та інших цитокінів, їх зміст збільшується, а при гіперпродукції – знижується [20]. Поряд з цим, протеїнази здатні пригнічувати експресію цитокінових рецепторів, здійснювати їх «відщеплення» від клітин, а також знижувати активність адгезивних молекул на клітинах запалення. Установлено, що процес фізіологічного відщеплення і резорбції рецепторів, які виконали свою функцію («shedding») регулюється активністю локальної та / або системної (сироваткової) протеолітичної системи. На відміну від імунних регуляторних систем, активація яких відбувається тільки за певних умов, протеолітична сироваткова активність є постійно функціонуючою неспецифічною регуляторною системою, яка реагує на будь-які відхилення в гомеостазі і сприяє підтримці імунного балансу в організмі [10]. До важливих властивостей протеїназ відноситься їх здатність виводити патогенні імунні комплекси, які в підвищених концентраціях блокують функції фагоцитів: протеїнази розщеплюють як циркулюючі імунні комплекси, так і фіксовані в тканинах, а також гальмують їх продукцію. Імунні комплекси, оброблені протеїназами, втрачають здатність зв'язувати C1q компонент комплементу й активувати весь каскад. Отже, ензимні препарати сприяють фізіологічному перебігу запального процесу, запобігають розвитку хронічного рецидивуючого запалення, перешкоджають виникненню аутоімунних захворювань. Під впливом системної ензимотерапії зменшуються біль, набряки,

запалення, посилюється фібриноліз, відбувається зниження рівню таких біомаркерів запалення, як С-реактивний протеїн, швидкість осідання еритроцитів та інших [8], [13].

СЕТ також широко застосовується для покращення якості етіотропної терапії багатьох інфекційних захворювань завдяки реалізації ними так званих бустер- та сервіс-ефектів [7], [14].

Бустер-терапія (терапія посилення) проявляється:

– покращенням умов доставки етіотропних препаратів внаслідок забезпечення їх всмоктування, поліпшенням мікроциркуляції крові, в тому числі у вогнищі запалення, конкурентної взаємодії з транспортними білками крові – α -2-макроглобуліном та іншими, посиленням некролізу, розщепленням детриту у вогнищі запалення, а також посиленням ефекту санації; ефектом очищення клітинної мембрани як клітини-господаря (носія), так і збудника, збільшення проникності мембран;

– покращенням доступності рецепторного апарату клітини-носія збудника і самого інфекційного агента, що особливо важливо для деяких противірусних засобів;

– пригніченням утворення біоплівки грамположитивних і грамнегативних бактерій. Відомо, що кооперація бактерій призводить до формування різних типів мікробних спільнот і, зокрема, біоплівок, які забезпечують певну ізольованість від зовнішнього середовища, що робить бактерії, що входять до складу біоплівок, менш доступними до дії різних зовнішніх факторів, у т.ч. до антибіотиків. Препарати СЕТ пригнічують утворення біоплівок і потенціюють дію антибіотиків на бактерії, що знаходяться в складі вже сформованих спільнот. Така дія має важливе практичне значення, оскільки в організмі людини до моменту появи симптомів захворювань бактерії завжди проходять стадію колонізації і перебувають у складі різних моно- і змішаних мікробних спільнот, відмежованих біоплівками від зовнішнього середовища. Стійкість бактерій у біоплівках пов'язують зі зменшенням доступу препарату за рахунок бар'єрної функції поверхневої оболонки і компонентів матриксу та утворенням бактерій, які отримали назву «персістери», які знаходяться в стані повної стійкості практично до всіх препаратів [7], [14].

Також можливим механізмом цієї стійкості слід визнати розвиток резистентності, яка реалізується за рахунок передачі хромосомних або плазмідних генів, в тому числі, через матрикс біоплівок. Вобензим забезпечує блокаду плазмідної передачі генів антибіотикорезистентності шляхом зниження кислотності середовища у вогнищі запалення, особливо в порожнинах, що поліпшує умови для роботи антибактеріальних ліків [4].

Сервіс-терапія (терапія супроводу) характеризується:

- зниженням виразності побічних ефектів етіотропних препаратів, таких як пригнічення імунітету, алергізація, дисбактеріоз тощо;

- зменшенням токсичності, гепатопротекцією, зменшенням частоти і / або виразності флатуленції, метеоризму, нудоти, болю в животі, діареї, шкірного свербіжжю, фотодерматиту й інших есенціальних побічних ефектів антибіотикотерапії [14].

Отже, позитивний вплив препаратів СЕТ проявляється:

- істотним підвищенням концентрації антибактеріальних препаратів у крові, потенціюванням дії антибактеріальних препаратів основних фармакологічних груп – пеніцилінів (у тому числі напівсинтетичних), цефалоспоринів, аміноглікозидів, лінкозамідів, макролідів, тетрацикліну, фторхінолонів, похідних імідазолу тощо. При цьому вплив протеолітичних ензимів, що входять до складу препаратів СЕТ, на концентрації, і в кінцевому підсумку, на клінічну ефективність різних антибактеріальних препаратів, визнається неспецифічним, тобто опосередкованим. За безпосередньої участі ензимів знижується виразність медіаторної атаки в зоні запалення і пошкодження тканин, під впливом рутина стабілізується проникність судинної стінки, що забезпечує відновлення мікроциркуляції, ліквідацію набряку, а також стримується екстравазація плазми і формених елементів крові. Препарати СЕТ зменшують інфільтрацію плазматичними білками інтерстицію і збільшують елімінацію білкового детриту і фібрину із зони запалення, що веде до полегшення утилізації продуктів запалення і покращує постачання тканин киснем і живильними речовинами [4], [9], [14], [25].

Таким чином застосування препаратів СЕТ є високоефективним при лікуванні інфекційно-запальних захворювань респіраторного тракту, алергічних захворювань, бронхіальної астми, тощо.

В огляді J. E. Varayil et al. [24] наведені ключові поняття, поточні докази, ризики та переваги СЕТ. Аналіз результатів багатьох досліджень підтверджує вплив складових комбінованих препаратів системної ензимотерапії на функції клітин імунного захисту: вивільнення поліморфноядерними клітинами під впливом папаїну реактивних видів кисню, зменшення активності запалення та набряків під впливом бромелаїну, а також прискорення фібринолізу. Мультиферментні препарати індукують продукцію фактора некрозу пухлини альфа (TNF α), IL-1b та IL-6 залежно від часу та дози. Продемонстровано, що бромелаїн, папаїн та амілаза *in vitro* сприяють продукції мононуклеарами периферичної крові людини великої кількості TNF- α , IL-1b та IL-6. Виявлено, що інтерферон-альфа та інтерферон-гамма (IFN- γ), синергічно збільшують продукцію TNF- α при застосуванні їх разом із ензимами.

Хімотрипсин має інгредієнти з протеолітичною, протизапальною та антиоксидантною активністю. За допомогою системної ензимотерапії покращується стан дихальних шляхів, із помітним зменшенням частоти та тяжкості рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів, які виступають чинниками загострень БА. Продемонстровано, що у хворих на БА дітей, які додатково отримували системну ензимотерапію, зменшилися тяжкість хвороби, кількість та виразність нападів задишки [6].

В роботі L. Lane [23] наведені докази, що панкреатичні протеази хімотрипсин і трипсин, бромелаїн (ананасовий фермент), папаїн (фермент папаї), грибкові протеази та пептидаза *Serratia* (фермент «шовкового хробака»), які належать до протеаз, є корисними при харчовій алергії, гепатиті С, панкреатичній недостатності та аутоімунних порушеннях, тобто тих супутніх станах, які часто відзначаються при БА. Т. Ф. Mohamed et al. [22] при дослідженні *in vitro* потенціалу інгібіторів запалення комбінованих препаратів бромеланіазітикозиду та бромелаїн-діосгеніну виявляли їх синергічні ефекти при високих концентраціях з відсотками інгібування фосфоліпази, яка виступає індуктором запалення, відповідно понад 70,0 % та 90,0 % та антагоністичними ефектами при низьких концентраціях.

Оцінку показників імунного захисту слизової бронхів у хворих на БА у 2011 р. провели А. П. Парахонский та С. С. Цыганок [13]. У бронхоальвеолярному змиві (БАЗ), назальних змивах (НЗ) та індукованому мокротинні (ІМ) вони досліджували вміст Ig A, Ig M, Ig G, sIg A, цитокінів (IL-1 β , IL-4, IL-5, IFN- γ , IL-18, TNF- α) та спонтанну й індуковану продукцію цитокінів клітинами крові. Ними було встановлено зниження рівня sIgA в 1,5 рази, підвищення Ig M і Ig G – у 2 рази, Ig E – в 6 разів вище норми. У БАЗ було виявлено збільшення вмісту IL-1 β і TNF- α в 2 рази, що має важливе патогенетичне значення, бо TNF- α бере участь в регуляції виборчої адгезії еозинофілів у вогнищі запалення, тобто розвитку пізньої фази алергічної реакції. У пацієнтів відзначалося статистично значуще підвищення вмісту IL-5 у НЗ та ІМ, достовірне зниження концентрації IFN- γ у супернатантах культивованих зразків крові, відзначено зниження індукованої продукції IL-5, IL-18, зниження рівнів IFN- γ у 4 рази. Автори зазначають, що на тлі прийому Вобензиму відзначалося відновлення Т-клітинної ланки імунітету, зниження алерген-індукованої проліферації лімфоцитів та рівню циркулюючих імунних комплексів, а також достовірні позитивні зміни основних маркерів атопії. На підстав цих даних дослідниками був зроблений висновок про наявність у Вобензиму антимедіаторної дії, здатності нормалізувати гормонально-медіаторний гомеостаз. Він має позитивний вплив на вміст

глюкокортикостероїдів і перебіг БА, сприяє усуненню бронхоспазму, набряку слизової оболонки бронхів, розрідженню секрету келихоподібних клітин, покращує легеневу вентиляцію.

Установлено, що включення Вобензиму в комплекс лікувальних заходів протягом місяця хворим на БА призвело до значного поліпшення клініко-функціональних показників та імунного статусу. Контроль над перебігом захворювання досягався й після скасування Вобензиму, що дозволило скоротити потребу в бронхолітиках короткої дії, знизити дозу або зовсім відмовитися від глюкокортикостероїдів та перейти на препарати кромоліну.

Э. В. Чурюкиной та Л. П. Сизякиной у 2019 р. були представлені результати дослідження ефективності та безпеки використання Вобензиму в комплексному лікуванні хворих на тяжку гормонозалежну БА із вторинною імунною недостатністю [16]. Ними було встановлено, що включення Вобензиму додатково до комплексної базисної терапії цих хворих супроводжувалося поліпшенням параметрів функціонального стану бронхів, інтенсифікацією функціональної активності клітинного і стабілізацією гуморального ланок імунітету, зменшенням рівнів циркулюючих імунних комплексів на тлі позитивних змін основних маркерів атопії (вмісту IL-4, загального Ig E), стійкого наростання рівня кортизолу. На думку авторів, отримані дані про підвищення ефективності базисної терапії та поліпшення контролю над перебігом захворювання переконують у безпеці включення цього препарату в комплексне лікування хворих на тяжку гормонозалежну БА.

Ефективність застосування ензимних препаратів у хворих на БА, особливо з коморбідною патологією та інфекційними загостреннями хвороби, яка була продемонстрована дослідниками багатьох країн світу, спонукала українських вчених до спроби використовувати системну ензимотерапію в комплексному лікуванні багатьох хвороб. Так, В. М. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь у 2009 р. [5] та 2011 р. [9] оприлюднили результати експериментальних досліджень, якими було показано, що хронічне ліпідне навантаження призводить до розвитку системного запалення й інсулінорезистентності з супутніми метаболічними порушеннями, проатерогенною та імуногенною модифікацією ліпопротеїнів крові. Проведення системної ензимотерапії з використанням Вобензиму дозволило істотно знизити активність запалення та зменшити інші прояви метаболічного синдрому, що дозволяє розглядати системну ензимотерапію із застосуванням Вобензиму як високоспецифічний і ефективний метод профілактики і лікування метаболічного синдрому, який часто виступає супутньою патологією при БА й обумовлює високий ризик її неконтрольованого перебігу та загострень.

У 2015 р. медичною газетою “Здоров’я України” був оприлюднений огляд, в якому детально розглядалися властивості препаратів системної ензимотерапії, механізми дії складових цих ліків, зокрема протеїназ, які реалізують цілий ряд імунологічних ефектів, чим протидіють масовій реалізації ефекту цитокінів, одночасно значно посилюють цитотоксичність клітин та синтез деяких цитокінів [15]. Протеїнази гальмують активність адгезивних молекул – поверхневих структур клітин: селектинів, імуноглобулінів, інтегринів тощо. Розщеплення цих поверхневих структур та зменшення їх експресії веде до зменшення міграції імунних клітин та активності імунозапального процесу. Протеїнази гідролізують імунні комплекси, різко знижуючи їх біологічну активність. Останнє є надзвичайно важливим, оскільки недостатня резорбція системою фагоцитів надлишку імунних комплексів призводить до активації аутоімунного механізму запалення. При цьому імунні комплекси по суті паралізують роботу клітинного імунітету. Ензими, таким чином, перешкоджають активації комплементу та відновлюють функціональну активність імунокомпетентних клітин. У кінцевому результаті ензими здатні відновлювати баланс між Т-хелперами (CD4+) та Т-супресорами (CD8+), підвищувати фагоцитарну активність клітин. Ензимотерапія впливає на макро- і мікрофаги, їх секреторну активність, підвищує цитотоксичну активність гранулоцитів людини *in vitro* та *in vivo*, розщеплює цілий ряд найважливіших медіаторів запалення: С-реактивний протеїн, гаптоглобін, лізоцим, брадикінін, простагландини тощо. Ензими впливають на запальні каскади метаболітів арахідонової кислоти, компонентів комплементу, коагуляційних факторів. Деякі вчені вважають, що ензимотерапія не пригнічує запальний процес, а оптимізує та прискорює його репаративну і загоювальну фазу. Системна ензимотерапія здатна підвищувати концентрацію антибіотиків та цитостатиків як в сироватці крові хворих, так і в *locus morbi*. Основні положення концепції системної ензимотерапії сьогодні широко впроваджуються в клінічну практику. Ефективне використання поліензимних препаратів у лікуванні широкого спектру патологічних станів зумовлене їх адекватним впливом на еволюційно сформовані механізми підтримання на належному рівні резистентності та реактивності біологічних систем.

И. Б. Михайлов, Ю. И. Стернин [10] у своєму огляді констатують що в практичній діяльності лікарі використовують такі сертифіковані ензимні препарати, як Вобензим, Флогензім, Вобе-Мугос Е. Рутин, що входить до їхнього складу має виражений антиоксидантний ефект: він впливає на вільні радикали, сприяє видаленню супероксид-аніону, пригнічує перекисне окислення ліпідів, сприяє підвищенню антиоксидантної активності плазми, достовірно знижує проникність капілярів. Доведено протизапальну дію

рутину. Доведено також, що Вобензим, який полегшує проникнення антибіотиків в тканини організму, особливо в осередок запалення, дає можливість знижувати разові і курсові дози антибіотиків, зменшувати тривалість лікування, а також, що особливо актуально, попереджати рецидиви захворювання. Одночасне застосування антибіотиків з препаратом Вобензим не тільки підвищує ефективність антибактеріальної терапії, а й знижує її токсичність і частоту побічних дій, включаючи дисбіоз та алергію. Автори вважають, що численні дослідження (тільки в Росії опубліковано понад 1500 робіт, присвячених вивченню Вобензиму, з яких понад 30 – це дослідження good clinical practice) свідчать, що ці препарати СЕТ (у т.ч. Вобензим) можна використовувати як в якості монотерапії, так і у складі комплексного лікування різних захворювань, у т.ч. БА. Протизапальна й імуномодулююча дія та сприятливий профіль безпеки препаратів системної ензимотерапії роблять їх одними з найбільш затребуваних засобів в клінічній практиці, у т.ч. в алергології та пульмонології [6].

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Бронхіальна астма / Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського, Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика, Асоц. фтизіатрів і пульмонологів України ; укладачі : Ю. І. Фещенко та ін. Вид. офіц. Київ : НАМН України, 2020. 128 с.
2. Березов Т. Т. Применение ферментов в медицине / Соросовский образоват. журн. 1996. С. 23–27. URL : http://window.edu.ru/window_catalog/files/r20326/9603_023.pdf (дата звернення 24.01.2021).
3. Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. 2000. Морион, Киев. 320 с.
4. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериальных биопленках / Г. В. Тец, Н. К. Артеменко, Н. В. Заславская // Антибиотики и химиотерапия. 2009. № 9–10. С. 6–9.
5. Возможности корректирующего влияния системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности / В. Н. Коваленко, Т. В. Талева, В. В. Братусь // Рациональная фармакотерапия. 2009. № 3. С. 70–77. URL : <http://rpht.com.ua/ru-issue-article-1243> (дата звернення: 20.02.2020).
6. Иммунокоррекция в лечении бронхиальной астмы : глюкокортикостероиды, системная энзимотерапия, интерфероны и цитокины / Н. Дюсембаева, Р. Семенова, К. Турланов // Пульмонология. 2006. № 1. С. 57–59. URL : <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2006-1-57-59> <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1413> (дата звернення: 02.12.2020).
7. Исследование влияния экзогенных протеолитических ферментов на бактерии / В. В. Тец и др. // Врачебное сословие. 2006. № 5–6. С. 46–49.
8. Механизмы воспаления и влияние протеолитических энзимов / М. Вальд и др. // Доктор Ру. 2007. Прил. № 1. С. 5–12.
9. Метаболический синдром : природа, механизмы развития, возможности системной энзимотерапии в его профилактике и лечении / В. Н. Коваленко, Т. В. Талева, В. В. Братусь // Журнал Національної академії медичних наук України. 2011. Т. 17, № 2. С. 158–173.
10. Михайлов И. Б., Стернин Ю. И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии / Архивъ внутренней медицины. 2012. № 1. С. 15–19. URL : <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19> (дата звернення: 22.12.2020).

11. Ненашева Н. М. Обострение бронхиальной астмы : лечение и профилактика // РМЖ. 2013. № 29. С. 1490. URL : https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Obostrenie_bronhialnoy_astmy_lechenie_i_profilaktika/(дата звернення: 22.02.2020).
12. Обострение бронхиальной астмы : подходы к диагностике и лечению / Р. Ф. Ермолкевич, Д. В. Лапицкий, С. М. Метельский // Военная медицина. 2011. № 1. С. 124–130. URL : <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/4261> (дата звернення: 12.02.2020).
13. Парахонский А. П., Цыганок С. С. Анализ иммунологических показателей и системная энзимотерапия при бронхиальной астме // Современные наукоемкие технологии. 2011. № 1. С. 63. URL : <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=921>. (дата звернення: 02.03.2020).
14. Ремезов А.П., Кнорринг Г.Ю. Системная энзимотерапия в комплексной терапии инфекционных болезней // Лечащий врач. 2003. № 9, с. 74–75.
15. Системная энзимотерапия : теория и практика // Здоров'я України. 2015. 27.03.2015. URL : <http://dev.health-ua.com/article/19301-sistemnaya-enzimoterapiya-teoriya-i-praktika-ukr> (дата звернення: 02.03.2020).
16. Чурюкина Э. В., Сизякина Л. П. Системная энзимотерапия в комплексном лечении больных тяжелой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 2. С. 323–332. URL : <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/1231> (дата звернення: 25.01.2020).
17. Asthma Exacerbations : Pathogenesis, Prevention, and Treatment / J. R. Castillo, S. P. Peters, W. Busse // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017. № 5 (4). P. 918–927. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5950727/doi:10.1016/j.jaip.2017.05.001> (дата звернення: 12.02.2020).
18. Burden of bacterial exacerbation in bronchial asthma in Assiut University Hospitals, Egypt / S. Ahmed, E. E. Mohamed., A. T. Hassan // Egypt J. Intern. Med. 2017. Vol. 29, № 2. P. 71–76. URL : <http://www.esim.eg.net/ext.asp?2017/29/2/71/212934> (дата звернення: 22.02.2020).
19. Collins J. J. Clinical Efficacy of Systemic Enzyme Support // Townsend Letter. June 2009. URL : <https://www.townsendletter.com/June2009/clinicalefficacy0609.htm> (дата звернення: 31.01.2020).
20. Cytokine synthesis in human peripheral blood mononuclear cells after oral administration of polyenzyme preparations / L. Desser et al. // Oncology. 1993. Vol. 50, № 5. P. 403–407. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7694216/> (дата звернення 26.01.2021).

21. Exacerbation-Prone Asthma / L C. Denlinger et al. // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. № 11. P. 2213–2219. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530129> (дата звернення: 16.02.2020).
22. In Silico and In Vitro Study of the Bromelain-Phytochemical Complex Inhibition of Phospholipase A2 (Pla2) / T. F. Mohamed et al. // Molecules. 2018. Vol. 23, № 1. P. 73. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29351216> (дата звернення: 04.03.2020).
23. Lane L. Systemic Proteolytic Multi-Enzyme Therapy // Nutrition review. 2014. URL : <https://nutritionreview.org/2014/05/systemic-proteolytic-multi-enzyme-therapy/> (дата звернення: 04.03.2020).
24. Maselli D. J., Peters J. I. Medication Regimens for Managing Acute Asthma // Respiratory Care. 2018. Vol. 6, № 6. P. 783–796. URL : <http://rc.rcjournal.com/content/63/6/783> (дата звернення: 17.02.2020).
25. Over-the-Counter Enzyme Supplements : What a Clinician Needs to Know / J. E. Varayil et al. // Clin. Proc. 2014. Vol. 89. № 9. P. 1307–1312. URL : <http://www.mayoclinicproceedings.org> (дата звернення: 12.02.2020).

РЕЗЮМЕ

Системна ензимотерапія та досвід її застосування у хворих на бронхіальну астму (огляд літератури)

Ю. І. Фещенко, І. Ф. Льїнська, Л. В. Ареф'єва, Л. М. Курик, О. А. Канарський, І. П. Турчина
Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Київ, Україна

Проведено аналіз літератури, яка присвячена розробленій М. Вольфом і К. Рансбергером системній ензимотерапії та її застосуванню в медичній практиці. Розглянуті питання створення препаратів системної ензимотерапії, їх складу та фармакокінетики. Детально описані механізми системних ефектів екзогенних ферментів завдяки їх прямому та / або опосередкованому впливу на гідролазну активність основних органів та систем організму за допомогою модуляції їх власних ферментних систем або системи антипротеаз та цитокінів. Розглянуті імунокоригуючі та імуномодулюючі властивості препаратів системній ензимотерапії, а також бустер- та сервіс- ефекти при їх одночасному застосуванні з антибактеріальними ліками. Наведена ефективність призначення системної ензимотерапії хворим із запальними, аутоімунними та алергічними захворюваннями, у тому числі з бронхіальною астмою.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: СИСТЕМНА ЕНЗИМОТЕРАПІЯ, ЗАПАЛЕННЯ, ІМУНОКОРЕКЦІЯ, ІМУНОМОДУЛЯЦІЯ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ, БУСТЕР- ТА СЕРВІС- ЕФЕКТИ, БРОНХІАЛЬНА АСТМА

■

RESUME

Systemic enzyme therapy and its application in patients with bronchial asthma (literature review)

Y. I. Feshchenko, I. F. Ilyinskaya, L. V. Arefyeva, L. M. Kuryk, O. A. Kanarskyi, I. P. Turchyna
SO «National Institute Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky
of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The analysis of the literature devoted to systemic enzyme therapy which was developed by M. Wolf and K. Ransberger and its application in medical practice was carried out. The issues of creating of systemic enzyme therapy drugs, their composition and pharmacokinetics are considered. The mechanisms of systemic effects of exogenous enzymes due to their direct and / or indirect effect on the hydrolase activity of major organs and systems of the body by modulating their own enzyme systems or antiproteases and cytokine system are described in detail. Immunocorrection and immunomodulation properties of systemic enzyme therapy drugs, as well as their buster- and service- effects when they simultaneously used with antibacterial medications are considered. The effectiveness of systemic enzyme therapy in patients with inflammatory, autoimmune and allergic diseases, including bronchial asthma, has been shown.

KEY WORDS: SYSTEMIC ENZYME THERAPY, INFLAMMATION, IMMUNOCORRECTION, IMMUNOMODULATION, ANTIBACTERIAL THERAPY, BUSTER- TA SERVICE- EFFECTS, BRONCHIAL ASTHMA

РЕЗЮМЕ

Системная энзимотерапия и опыт ее применения у больных бронхиальной астмой (обзор литературы)

Ю. И. Фещенко, И. Ф. Ильинская, Л. В. Арефьева, Л. М. Курик, А. А. Канарский, И. П. Турчина

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины». Киев, Украина

Проведен анализ литературы, посвященной разработанной М. Вольфом и К. Рансбергером системной энзимотерапии и ее применению в медицинской практике. Рассмотрены вопросы создания препаратов системной энзимотерапии, их состава и фармакокинетики. Подробно описаны механизмы системных эффектов экзогенных ферментов за счет их прямого и / или косвенного влияния на гидролазную активность основных органов и систем организма с помощью модуляции их собственных ферментных систем или системы антипротеаз и цитокинов. Рассмотрены иммунокорректирующие и иммуномодулирующие свойства препаратов системной энзимотерапии, а также бустер- и сервис- эффекты при их сочетанном применении с антибактериальными препаратами. Приведена эффективность назначения системной энзимотерапии больным с воспалительными, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, в том числе с бронхиальной астмой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ, ИММУНОКОРРЕКЦИЯ, ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ, ВОСПАЛЕНИЕ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, БУСТЕР- И СЕРВИС- ЭФФЕКТЫ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА