

Опыт применения системной энзимотерапии при некоторых заболеваниях внутренних органов

В.И. Мазуров, А.М. Лиля, С.В. Столов, Г.Ю. Кнорринг
Медицинская Академия последипломного образования, Санкт-Петербург.

Интерес к цитокинам - ведущим физиологическим регуляторам воспалительного и иммунного процесса - неотделим от желаний экспериментаторов и клиницистов найти способы влияния на это многочисленное семейство молекул. Обнаружение и уточнение функции отдельных цитокинов, определение их роли в патогенезе различных заболеваний ведет к созданию все более и более специфичных, селективных методов коррекции количественных, качественных и функциональных нарушений цитокиновой регуляции - антагонистов интерлейкинов, ФНО, рецепторов цитокинов. Вместе с тем необходимо учитывать такие особенности функционирования цитокинов, как плеiotропность действия большинства из них, дозозависимость эффектов, наличие синергизма и регулирующего взаимодействия и т.д. В этой связи перспективным может являться воздействие на физиологические механизмы неспецифической модуляции активности цитокинов, например, на систему антипротеиназ - транспортных белков крови, играющих большую роль в транспорте цитокинов, а также и в реализации их специфического действия.

Основными и наиболее изученными антипротеиназами крови являются α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин [1,9]. Активация нативного α_2 -макроглобулина с переходом в его "быструю" форму, взаимодействующую с цитокинами и их рецепторами, обеспечивает снижение выраженности локальных и системных эффекторных реакций, обусловленных системой провоспалительных цитокинов [1,11]. Эти эффекты показаны для ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , TGF- β и др. При этом показано, что активация нативного α_2 -макроглобулина происходит в том числе и при взаимодействии с некоторыми протеазами, например, с трипсином и трипсиноподобными гидролазами (плазмином), химотрипсином, бромелаином и некоторыми другими энзимами.

Системная энзимотерапия (СЭТ), представляющая собой метод терапевтического воздействия с помощью перорально вводимых сме-

сей гидролаз растительного и животного происхождения, в последние годы нашла широкое применение при различных заболеваниях внутренних органов ввиду универсальности оказываемых противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов [5, 6, 10]. Эффекты СЭТ обусловлены в том числе и указанным взаимодействием резорбированных энзимов с α_2 -макроглобулином.

Препараты СЭТ модулируют активность ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 др.), играющих ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний [6, 11]. Индуцируемый цитокинами иммунный ответ во многом зависит от рецепторного аппарата клеток-мишеней, при этом снижение плотности рецепторов на клеточной мембране резко снижает или отменяет специфическое действие интерлейкинов [5, 13, 15]. Способность энзимов подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов на "клетках-мишенях", поддерживая тем самым их оптимальную концентрацию, является одним из регуляторных механизмов, противодействующим реализации провоспалительных эффектов цитокинов на системном уровне [2].

Энзимные препараты (вобэнзим, флогэнзим, вобэ-мугос) оказывают модулирующее влияние и на активность адгезионных молекул различных классов (селектинов, интегринов, иммуноглобулинов и др.) [4, 11, 23]. Известно, что увеличение экспрессии селектинов на эндотелиальных клетках и лейкоцитах сопровождается активацией и поддержанием хронического аутоиммунного воспалительного процесса, а неконтролируемая экспрессия ICAM-1, СК44 и других молекул адгезии является одним из факторов, способствующих метастазированию злокачественных опухолей [4, 7].

На сегодняшний день доказан также фибринолитический эффект системной энзимотерапии [3]. Согласно результатам ряда исследователей протеиназы, входящие в состав препаратов СЭТ, опосредованно повышают фибринолиз путем усиления синтеза и освобожде-

Таблица 1. Динамика клинических показателей у больных РА

Показатели	1-я группа (n = 38)			2-я группа (n = 44)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Утр. скованность, мин	139,8±25,2	78,2±13,5	< 0,01	146,9±26,1	56,3±12,6	< 0,001
Индекс Ritchie, баллы	29,9±4,4	20,8±3,5	< 0,05	31,1±4,6	18,3±3,6	< 0,01
Индекс Lee, баллы	14,4±1,4	7,6±1,0	< 0,01	12,3±1,6	7,1±1,2	< 0,01

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей у больных РА

Показатели	1-я группа (n = 38)		2-я группа (n = 44)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гемоглобин, г/л	106,8±5,2	107,5±5,8	101,2±4,5*	114,6±4,7*
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,4±0,5	3,5±0,6	3,5±0,2	3,9±0,3
СОЭ, мм/час	42,4±6,6	33,4±6,1	39,6±5,9*	26,8±4,6*
Глобулины, г/л	32,6±4,4	26,8±4,1	31,1±3,4*	24,3±2,3*
IgA, г/л	3,7±1,1*	3,0±0,9*	3,8±1,2*	3,2±1,0*
IgM, г/л	2,4±1,2	2,2±1,1	3,3±1,3*	2,3±0,8*
IgG, г/л	19,7±4,6	16,6±3,0	18,6±4,7	16,3±4,4
ЦИК, ЕД	105,3±6,8	92,4±6,1	98,1±6,3	104,8±6,6
Сыв. железо, $\mu\text{mol/l}$	11,3±1,3	11,5±1,4	10,7±1,0	11,2±1,2
Трансферрин, г/л	3,46±0,25*	2,87±0,19*	3,49±0,23**	2,56±0,18**
Гаптоглобин, г/л	2,18±0,16	1,93±0,15	2,21±0,15	1,87±0,14
Ферритин, нг/мл	141,7±15,4	133,5±14,1	139,8±14,2	127,3±12,8
	(n = 12)		(n = 16)	
CD3*, %	60,5±5,8	57,3±5,5	61,3±5,3	58,8±5,1
CD4*, %	30,1±2,2	29,4±2,1	29,8±2,1	27,7±1,8
CD8*, %	13,3±0,8	14,2±0,8	12,4±0,7*	15,5±1,1*
CD4*/CD8*	2,26±0,33	2,11±0,28	2,31±0,31	1,77±0,26
CD22*, %	39,6±4,8	36,6±4,4	40,4±4,3*	30,6±3,5*

Примечание: *) $p < 0,05$; **) $p < 0,01$

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у больных СКВ

Показатели	1-я группа (n = 16)		2-я группа (n = 22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гемоглобин, г/л	110,3±5,3	113,6±5,1	111,2±4,9	116,3±4,4
СОЭ, мм/час	30,2±3,9	26,6±3,3	32,3±3,5*	25,1±2,8*
Сиаловые кислоты, ед	2,31±0,42	1,96±0,35	2,55±0,44	1,82±0,31
Фибриноген, г/л	6,8±1,1	4,8±0,9	7,1±1,2*	3,6±0,7*
Глобулины, г/л	32,3±3,1	28,4±2,6	33,5±2,8*	26,1±2,1*
IgA, г/л	3,26±0,88**	2,16±0,61**	3,31±0,71**	2,08±0,57**
IgM, г/л	1,56±0,42	1,23±0,36	1,68±0,39	1,13±0,29
IgG, г/л	16,6±2,0	16,5±2,2	15,4±1,9	16,1±2,0
ЦИК, ЕД	96,5±12,6	73,1±9,7	92,3±11,8	69,5±8,8
АНА, ЕД	104,5±13,2	80,5±9,5	116,8±12,3*	75,0±8,2*

Примечание: *) $p < 0,05$; **) $p < 0,01$

Таблица 4. Динамика клинических проявлений у больных стенокардией

Показатели	Больные 1-й группы, n=31		Больные 2-й группы, n=23	
	Исходные	Через месяц	Исходные	Через месяц
Количество приступов в неделю	11,8±1,5	5,6±1,1*	15,4±2,6	4,4±1,3*
Интенсивность ангинозных болей, баллы	2,0±0,21	1,5±0,34	2,0±0,2	1,2±0,2*
Кол-во таблеток нитроглицерина в неделю	9,2±2,1	3,8±0,8*	13,4±1,5	4,2±1,4*

ния тканевых активаторов фибриногена [1], а также за счет конкурентного взаимодействия с антиплазмином и α_2 -макроглобулином. С учетом этих данных открывается перспектива для использования СЭТ при аутоиммунных, онкологических и гематологических заболеваниях, а также ишемической болезни сердца, ишемических инсультах и др.

Обследовано 120 больных ревматическими заболеваниями (82 больных РА и 38 больных СКВ). Больные РА (25 мужчин и 57 женщин) были в возрасте от 26 до 66 лет, давность заболевания колебалась от 3 месяцев до 19 лет (в среднем $92,4 \pm 15,3$ месяцев). У 27 пациентов диагностирована суставная форма болезни, у 55 - суставно-висцеральная. Наиболее часто из внесуставных проявлений РА был диагностирован анемический синдром (61,3%), лихорадка (50,7%), лимфоаденопатия (51,2%), спленомегалия (33,8%) и ревматоидные узелки (23,2%). Диагностические титры ревматоидного фактора обнаружены у 68, АНФ - у 14 больных.

Обследуемые больные РА были подразделены на две группы: 1-я (38 пациентов) получала НПВП и один из базисных препаратов (метотрексат в дозе 7,5-10 мг/неделю или хлорбутин по 4-6 мг/сутки), вторая (44 пациента) - НПВП, метотрексат (7,5-10 мг/неделю) и воэбзим в дозе 30 драже в сутки в течение первого месяца, а в последующие два месяца доза препарата составляла 21 драже в сутки.

Группу СКВ составили 38 больных (9 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 18 до 46 лет с длительностью заболевания $34,7 \pm 11,2$ месяцев. Острое течение СКВ отмечалось у 12 больных, подострое - у 11 и хроническое - у 15 больных. Люпус-нефрит диагностирован у 11 больных, периферическая лимфоаденопатия - у 9, изменения показателей периферической крови выявлены у 17 больных.

Больные СКВ были также разделены на две группы, первая из которых (16 пациентов) получала традиционную терапию (преднизолон в дозе 10-45 мг в сутки, НПВП в средних терапевтических дозах, 6 - получали метотрексат по 7,5 мг/неделю, 6 - циклофосфан по 200 мг через день внутримышечно, 4 - делал по 0,25 г/сутки), а во 2-й (22 пациента) наряду с ГКС, НПВП и цитостатическими препаратами был назначен воэбзим в дозе 21-30 драже в сутки. Контроль параметров заболевания осуществлялся на протяжении 3-х месяцев.

При анализе клинических показателей у больных РА на фоне проводимой терапии было установлено, что у пациентов 2-й группы наблюдалось более значимое уменьшение длительности утренней скованности, снижение индексов Ritchie и Lee (табл. 1). Немаловаж-

ным является и тот факт, что снижение воспалительной активности заболеваний наблюдалось уже через 5-7 дней после начала приема препарата, что давало возможность уменьшить дозу принимаемых НПВП, и, тем самым, снизить риск возникновения НПВП-гастропатии.

При анализе лабораторных показателей у обследуемых групп больных РА выявлены следующие различия. У пациентов РА 2-й группы в процессе лечения отмечалось более значимое снижение уровня СОЭ, концентрации глобулиновых белковых фракций и IgM (табл. 2). Содержание СК4+-клеток у пациентов обеих групп было повышено при одновременном снижении СК8+-клеток, что отразилось и на увеличении коэффициента СК4+/СК8+. Вместе с тем у больных РА, получавших воэбзим, в динамике наблюдалось более значимое увеличение содержания СК8+ ($12,4 \pm 0,7\%$ и $15,5 \pm 1,1\%$, $p < 0,05$), а также снижение содержания В-лимфоцитов ($40,4 \pm 4,3\%$ и $30,6 \pm 3,5\%$, $p < 0,05$), что свидетельствует о существенном влиянии препарата на иммунологическую активность РА.

У всех обследованных больных РА отмечалось достоверное снижение уровня ЦИК в сыворотке крови по истечении 3-х месячного курса терапии. Однако, если у больных 1-й группы снижение концентрации иммунных комплексов в процессе лечения составило 24,3%, то у больных 2-й группы этот показатель равнялся 40,9% ($p < 0,01$). Обнаружена прямая корреляционная зависимость между концентрацией ЦИК и длительностью утренней скованности ($r = +0,41$, $p < 0,05$) и индексом Ritchie ($r = +0,47$, $p < 0,01$). В процессе лечения у серопозитивных больных РА обеих групп отмечалось снижение уровня ревматоидных и антинуклеарного факторов, однако различия были статистически недостоверны.

Интересной, с нашей точки зрения, была динамика содержания ЦИК у больных РА 2-й группы (рис. 1). В частности, в течение первого месяца терапии отмечалось некоторое повышение концентрации ЦИК в сыворотке крови. Ряд авторов полагают, что препараты СЭТ способны расщеплять иммунные комплексы (увеличивать их фрагментацию), хотя прямой гидролиз белковых комплексов ферментами, связанными с α_2 -макроглобулином, вряд ли возможен [1, 17]. Наблюдаемые эффекты могут быть связаны с активным захватом ЦИК фагоцитирующими клетками средством присоединения рецепторов к α_2 -макроглобулину и усилением их клиренса в результате активации фагоцитоза.

В литературе приводятся сведения о том, что препараты системной энзимотерапии ока-

Рисунок 1. Динамика содержания ЦИК у больных РА

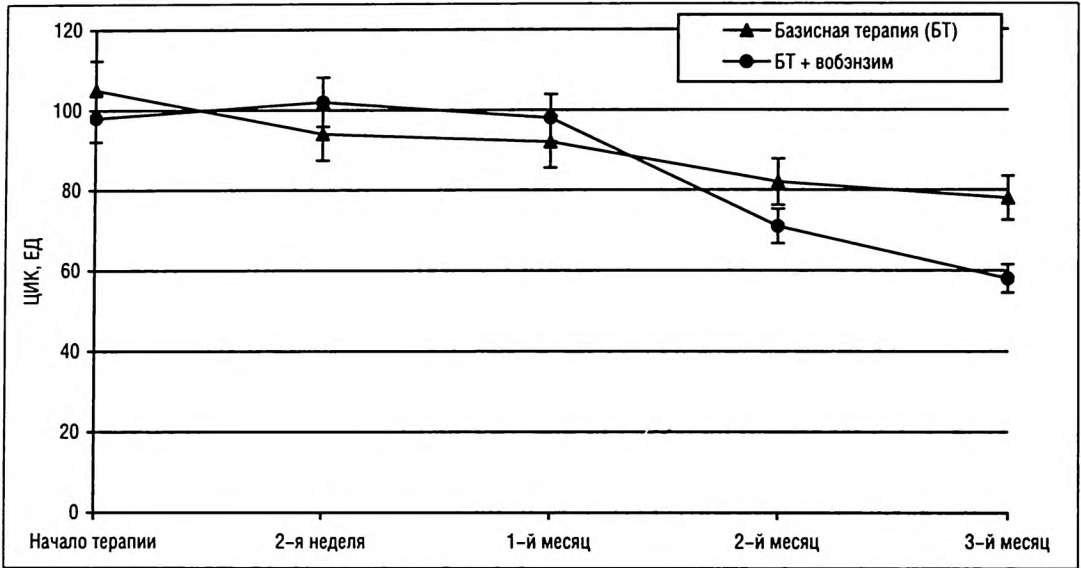


Рисунок 2. Стимулированная продукция интерферона МНК ПК больных РА, получающих возбэнзим (n = 14)

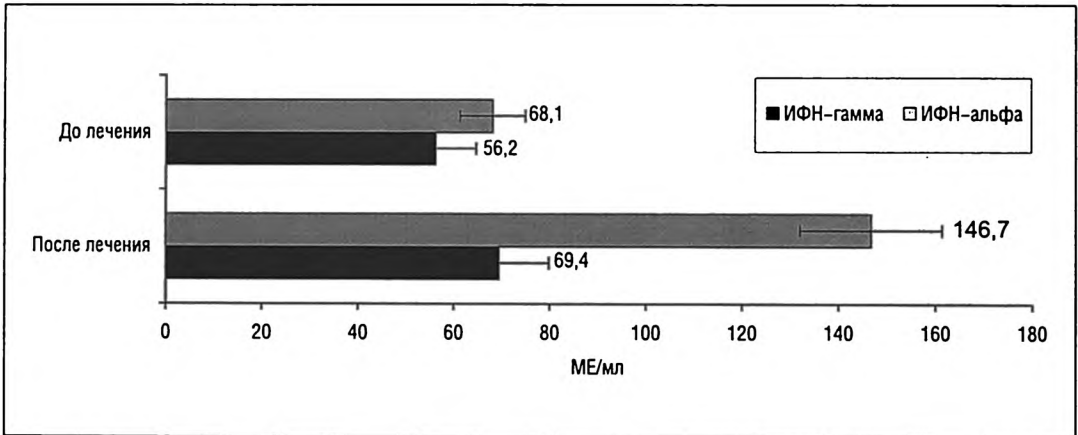
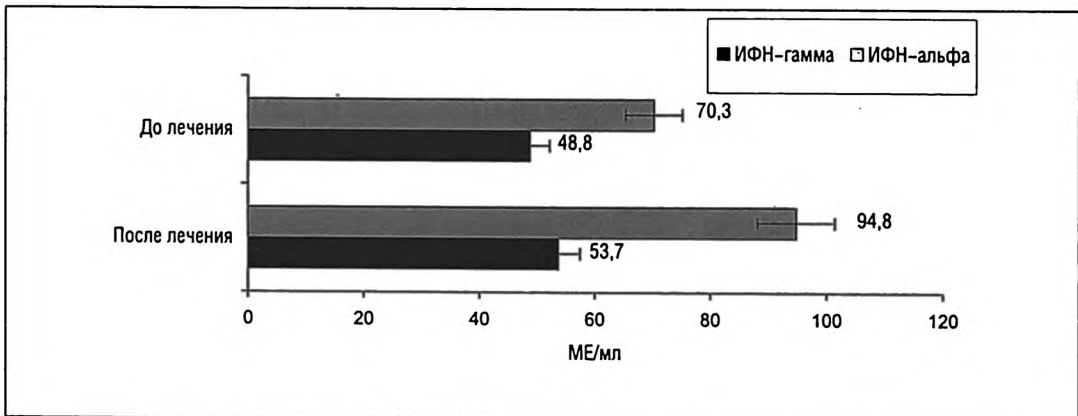


Рисунок 3. Стимулированная продукция интерферона МНК ПК больных РА, получающих традиционную терапию (n = 11)



зывают влияние на интерфероновый (ИФН) статус больных с аутоиммунными заболеваниями [3, 10, 11]. Нами было проведено собственное исследование с изучением содержания сывороточного ИФН у 25 пациентов РА. У всех обследованных больных на фоне проводимой терапии наблюдалось снижение концентрации сывороточного ИФН (на 26,8% у пациентов 1-й группы и 33,7% у пациентов 2-й группы, $p = 0,05$). Уровень стимулированной продукции α -ИФН и γ -ИФН мононуклеарными клетками периферической крови у больных РА при поступлении в стационар был снижен и достоверно не различался. После месячного курса терапии у пациентов 2-й группы выявлен существенный прирост стимулированной продукции α -ИФН и незначительное увеличение продукции γ -ИФН (на 115,4% и 23,5%) (рис. 2), в то время как у больных РА 1-й группы прирост индуцированной продукции интерферонов был менее существенным (34,9% и 10,0% соответственно) (рис. 3). Увеличение стимулированной продукции α -ИФН у больных РА на фоне системной энзимотерапии может являться важным фактором профилактики вирусных инфекций, часто развивающихся у этих пациентов на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

При обследовании больных СКВ получены следующие результаты. У пациентов 2-й группы после месячной терапии зафиксировано более значимое снижение показателей СОЭ, СРВ, сиаловых кислот, белковых глобулиновых фракций, а также концентрации фибриногена в сыворотке крови (табл. 3). У 4 больных с торпидным течением заболевания на фоне системной энзимотерапии удалось достичь стабилизации клинических проявлений заболевания, в то время как предшествовавшая длительная цитостатическая терапия была недостаточно эффективной.

Снижение воспалительной активности заболевания у больных СКВ подтверждалось и положительной динамикой иммунологических показателей. В частности, у пациентов 2-й группы установлено более выраженное снижение концентрации иммуноглобулинов, ЦИК и антинуклеарных антител (АНА) по сравнению с показателями больных 1-й группы (табл. 3).

Следует отметить, что на фоне приема вобэнзима как у больных РА, так и СКВ наряду с положительной динамикой лабораторных показателей отмечался более быстрый регресс и системных проявлений заболеваний, в частности, васкулита, периферической лимфоаденопатии, а также восстановления показателей периферической крови. Хороший эффект терапии наблюдался при резистентных формах РА, в том числе отмечено стойкое подавление рев-

матоидного синовита. Кроме того, у 15 (34,1%) больных РА 2-й группы назначение вобэнзима позволило снизить дозу принимаемых НПВП на 50-75% уже в первые 2 недели терапии, а у 6 (27,3%) больных СКВ уменьшить поддерживающую дозу преднизолона до 5-7,5 мг в сутки, что существенно снижало риск развития побочных эффектов.

Не отметили положительного эффекта системной энзимотерапии 24% больных РА и 21% больных СКВ, в то время как у пациентов, получающих традиционную терапию, эти показатели составили 31% и 35% соответственно. Анализ клинико-лабораторных данных у этих больных позволил установить, что назначение вобэнзима было неэффективно у больных РА с высокими титрами АНА (1:64 и выше), а также у больных СКВ с рецидивирующим течением заболевания, длительно получавших высокие дозы преднизолона (более 30-40 мг в сутки).

Согласно современным данным, в патогенезе атеросклероза важное значение занимает воспалительное повреждение сосудистой стенки [8, 12, 14]. О воспалительном характере изменений артерий при этом заболевании свидетельствует обнаружение в периферической крови маркеров воспаления (повышение содержания сиаловых кислот, сывороточного амилоида А, положительный СРБ), а также результаты морфологических исследований (инльтрация сосудистой стенки лимфоцитами и активированными моноцитами-макрофагами, продуцирующими в больших количествах провоспалительные цитокины и др.) Кроме того, в атеросклеротических бляшках обнаруживаются В-лимфоциты, вырабатывающие антитела, а клетки сосудистого эндотелия экспрессирует повышенные количества антигенов HLA-KR, молекул адгезии (E-селектинов и В-интегринов), хемокинов и других агентов воспалительного процесса [7, 14]. Доказанным считается факт, что миокардиоциты у таких больных способны к продукции повышенных количеств трансформирующего фактора роста β (TGF- β), который индуцирует развитие склеротических изменений в интиме [3]. Все эти данные позволяют считать, что в атеросклеротически измененных сосудах может формироваться иммунный воспалительный процесс, в связи с чем встает вопрос о целесообразности включения в состав комплексной кардиальной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) иммуномодулирующих препаратов.

Нами обследовано 54 больных с диагнозом стабильная стенокардия II - IV функционального класса (ФК), которые были подразделены на две группы: 1-я (31 человек) получала стандартную медикаментозную терапию (β -адреноб-

Таблица 5. Динамика иммунологических показателей у больных стенокардией

Показатели	Больные 1-й группы, n=31		Больные 2-й группы, n=23	
	Исходные	Через месяц	Исходные	Через месяц
Ig M, г/мл	1,07±0,12	1,32±0,18	1,04±0,16	2,12±1,25
Ig G, г/мл	16,38±1,15	14,23±0,83**	16,24±1,54	11,09±1,24 *
Ig A, г/мл	2,69±0,24	2,78±0,28	2,90±0,19	2,90±0,19
СЗ-комп. компл., г/мл	1,22±0,08	1,33±0,12	1,33±0,09	1,33±0,09
СРБ, мг/л	10,90±2,20	9,63±3,1	13,52±2,96	8,09±2,17
ЦИК, ЕД	88,55±12,28	93,09±10,33	83,63±12,90	75,9±9,4
Фагоцитарное число нейтрофилов, %	61,46±3,84	65,91±2,82	60,2±5,1	65,6±3,6
Фагоцитарное число моноцитов, %	56,66±3,92	55,0±4,94**	49,9±5,2	67,45±3,32 *
Фагоцитарный индекс нейтрофилов, ЕД	2,41±0,14	2,46±0,19	2,27±0,16	2,69±0,29
Фагоцитарный индекс моноцитов, ЕД	2,42±0,18	2,75±0,19	2,66±0,21	2,57±0,18
НСТ-тест, %	10,93±2,46	8,0±2,2	6,80±1,40	7,01±1,38

Примечание: *) - $p < 0,05$ - по сравнению с исходными данными;

**) - $p < 0,05$ - между подгруппами через месяц лечения.

Таблица 6. Динамика уровней цитокинов у больных стенокардией

Показатели, пг/мл	Больные 1-й группы, n=31		Больные 2-й группы, n=23	
	Исходные	Через месяц терапии	Исходные	Через месяц терапии
ИЛ-1β	0,41±0,09	0,52±0,13**	0,41±0,11	0,11±0,04 *
ИЛ-2	1,59±0,69	6,66±3,6	4,7±1,7	10,2±3,1
ИЛ-6	5,84±1,87	3,07±0,93	3,58±0,98	2,47±0,67
ИЛ-8	110,1±24,0	66,1±23,5	131,84±32,1	56,7±14,5*
ФНО-α	0,4±0,15	0,65±0,2**	0,23±0,10	0,15±0,06

Примечание: *) - достоверность различий показателей в подгруппе Б по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$);

**) - достоверность различий показателей между подгруппами после лечения ($p < 0,05$).

локаторы, антагонисты кальция, нитраты, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), у 2-й (23 человека) дополнительно применяли Вобэнзим по 15 драже в сутки в течение одного месяца.

Большинство обследованных пациентов на фоне проводимой терапии отмечали уменьшение клинических признаков болезни, выражавшееся снижением частоты и интенсивности ангинозных приступов и повышением толерантности к физическим нагрузкам (табл. 4).

Оценка основных показателей иммунограммы у больных стабильной стенокардией до начала терапии не выявила существенных отклонений по сравнению с группой здоровых доноров, за исключением некоторого снижения фагоцитарного индекса нейтрофилов и увеличения содержания IgG.

При сравнении иммунологических показателей у обследованных больных в динамике у пациентов 2-й группы обнаружено достоверное снижение уровня Ig G ($16,24 \pm 1,54$ и $11,09 \pm 1,24$ г/л, $p < 0,05$), увеличение фагоцитарного числа моноцитов ($49,9 \pm 5,1$ и $67,45 \pm 3,32$,

$p < 0,05$), а также снижение уровня ЦИК и увеличение фагоцитарного числа нейтрофилов (табл. 5). При сравнении показателей в подгруппах после проведенной терапии отмечены достоверные различия в содержании IgG и показателя фагоцитарного числа моноцитов, а также нормализация уровня СРБ в сыворотке крови больных 2-й группы (табл. 5).

Увеличение показателя фагоцитарного числа моноцитов и тенденция к снижению содержания ЦИК у больных 2-й группы может быть связана с активирующим действием энзимов на систему фагоцитирующих клеток, что способствует более активной элиминации ЦИК, в том числе атерогенных, содержащих модифицированные липопротеиды. Динамика уровней цитокинов на фоне проводимого лечения представлена в табл. 6.

На фоне терапии с применением СЭТ у больных 2-й группы выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов - ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-8, в то время как концентрация ИЛ-2 существенно не изменялась. В обеих групп наблюдалась тенденция к сниже-

нию уровня ИЛ-6 через месяц лечения по сравнению с исходными данными.

Можно полагать, что клиническая эффективность СЭТ у больных стенокардией связана не только со снижением концентрации цитокинов в крови, но и с блокированием реализации их провоспалительных воздействий на уровне клеток-мишеней. "Шединг" (слушивание) цитокиновых рецепторов обсуждается в качестве возможного регуляторного механизма, противодействующего реализации эффектов цитокинов. Установленное воздействие СЭТ на цитокиновый профиль можно рассматривать как возможный фактор супрессии иммуновоспалительного компонента у больных ИБС.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о значимом влиянии препаратов системной энзимотерапии на Т- и В-клеточное звено иммунитета, которое осуществляется через цитокиновую сеть (в частности, как провоспалительные - ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, так и противовоспалительные интерлейкины - ИЛ-4 и ИЛ-10), факторы роста, молекулы адгезии и ряд других факторов. Воздействие на ключевые механизмы патогенеза иммуновоспалительного процесса обосновывает применение энзимных препаратов у больных с системными аутоиммунными заболеваниями, а также наиболее часто встречающейся кардиаль-

ной патологии - ишемической болезни сердца.

Применение препаратов СЭТ в комбинации с базисными препаратами показано у больных РА и СКВ с высокой клинико-иммунологической активностью заболеваний, особенно при быстропрогрессирующих вариантах течения, а также у больных с множественными висцеральными поражениями; при резистентных к терапии формах РА и СКВ; с целью снижения дозы применяемых НПВП и глюкокортикоидов, а также как метод выбора при плохой переносимости или недостаточной эффективности цитостатических средств. Кроме того, вобэнзим в варианте монотерапии может назначаться больным РА и СКВ, имеющих противопоказания к иммуносупрессивной терапии в связи с существующими изменениями периферической крови (тяжелый анемический синдром, цитопении различной степени выраженности и др.).

Эффективность использования препаратов СЭТ в комплексном лечении больных стенокардией напряжения обусловлено как улучшением коронарной гемодинамики, так и, возможно, снижением "локальной" иммуновоспалительной активности.

Вместе с тем расширение спектра применения СЭТ ставит вопрос о дальнейшем изучении ее влияния на функциональное состояние различных звеньев иммунной системы, показаниях и схемах назначения при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Литература

1. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. - Киев:Морион. - 2000. - 320 с.
2. Системная энзимотерапия / Под ред. Мазурова В.И., Лиля А.М., Стернина Ю.И. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб.: Моби Дик.- 1997.-160 с.
3. Clinton S. K., Libby P. Cytokines and growth factors in atherogenesis // Arch.Pathol.Lab.Med. - 1992. - Vol. 116. - P. 1292-1300.
4. Danielsson C., Pascual M., French L. et al. Soluble complement receptor type 1 (CD35) is released from leukocytes by surface cleavage // Eur.J.Immunol. - 1994. - Vol. 24. - P. 2724-2731.
5. Desser L., Rehberger A., Kokron E., Paukovits W. Cytokine synthesis in human peripheral blood mononuclear cells after oral administration of polyenzyme preparations // Oncology. - 1993. - Vol. 50, N 5. - P. 403-407.
6. Desser L., Rehberger A., Paukovits W. Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro // Cancer Biotherapy. - 1994. - Vol. 9, N 3. - P. 253-263.
7. Hwang S.-J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis risc in communities (ARIC) Study // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 4219-4225.
8. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 1. - P. T19-T26.
9. Lauer D., Muller R., Cott C. et al. Modulation of growth factor binding properties of α_2 -macroglobulin by enzyme therapy // Cancer Chem. Pharm. - 2001. - Vol. 46. - P. 124-130. 09.
10. Mazurov V., Lila A., Zotkin E. et al. The role of systemic enzyme therapy in treatment of some rheumatic diseases // Rheumatologia. - 1996. - Vol. 10, Suppl. 1. - P. 203.
11. Menzel E.J., Runge S. Enzyme als Immunomodulatoren // Allgemeinmedizin. - 1990. - Bd 19, N 1. - S. 140-143.
12. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease // New Engl.J.Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 115-126.
13. Tax W.J.M., van de Winkel J.G.J. Human Fc γ receptor II: A standby receptor activated by proteolysis? // Immunology Today. - 1990. - Vol. 11, N 9. - P. 308-310.
14. Tedqui A., Bernard C. Cytokines, immunoinflammatory response and atherosclerosis // Eur. Cytokine Netw. - 1994. - Vol. 5. - P. 263-270.
15. Trevanil A.S., Andonegui G.A., Isturiz M.A. et al. Effect of proteolytic enzymes on neutrophil FcR2 activity // Immunology. - 1994. - Vol. 82, N 3. - P. 632-637.