

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

РОЛЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ЭНЗИМОВ В РАЗРЕШЕНИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица. Показания к применению Флогэнзима в хирургической практике

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

ПОСЛЕ
ТРАВМ и ОПЕРАЦИЙ
УСКОРЯЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
БОЛЬНЫХ

ФЛОГЭНЗИМ[®]
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

ТРАВМЫ



ОПЕРАЦИИ



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

НЕОСПОРИМЫХ **5** ПРЕИМУЩЕСТВ

Reg. номер: П.№012753/01 от 23.04.2012. РЕКЛАМА



СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ

РЕКОМЕНДАЦИИ:

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

ФИБРИНОЛИТИК • АНТИАГРЕГАНТ • ТРОМБОЛИТИК

ЭНЗИМЫ – УСКОРЯЮТ ЗАЖИВЛЕНИЕ



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

mucos.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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



ЛИТЕРАТУРА

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

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

УДК: 616.72-007.232: 616.33-002]-085.322:634.651

Опыт применения препаратов папаина в комплексном лечении больных с остеоартрозом на фоне коморбидной патологии

Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро

*Харьковский национальный медицинский университет***Ключевые слова:** остеоартроз, гастропатии, коморбидность, Карипазим, электрофорез

В практике семейного врача одной из самых частых причин обращаемости за амбулаторной помощью людей в возрасте старше 40 лет является суставной болевой синдром, а наиболее частой его причиной – остеоартроз (ОА) [2,3].

Ситуация осложняется тем, что дегенеративные заболевания костно-суставного аппарата у лиц пожилого и старческого возраста протекают на фоне других соматических заболеваний или являются их следствием. Особенно сложно устранить проявления суставного синдрома у пациентов с сопутствующими поражениями органов пищеварения.

Во-первых, в реальной практике, как правило, для устранения суставной боли пациентам назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота (АСК), или пациенты занимаются самолечением с применением этих препаратов. Кроме того, низкие дозы АСК часто используются с целью первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако хорошо известно, что даже непродолжительное применение этих препаратов может привести к развитию побочных эффектов, среди которых первое место занимают НПВП – гастропатии [2,3,9].

Ряд обсервационных исследований подтвердил, что прием даже низких доз АСК в комбинации с НПВП повышает частоту развития осложнений со стороны органов ЖКТ в 2-4 раза. Исследования, в которых проводилась гастроскопия для контроля за состоянием больных, подтвердили возможность коксибов и неселективных НПВП усиливать канцерогенный эффект АСК [3,9]. Но поскольку речь идет о пожилых людях с сочетанной соматической патологией, данные препараты, увеличивая риск желу-

дочно-кишечных кровотечений (ЖКК), являются дополнительным фактором снижения продолжительности жизни таких пациентов [2,6,9].

Во-вторых, каждый врач, планируя тактику ведения больных с ОА, должен представлять, что обезболивающая терапия (быстрыми симптоммодифицирующими препаратами, в т.ч. и НПВП) недостаточна для улучшения течения заболевания. Только длительное лечение симптоммодифицирующими препаратами замедленного действия (хондропротекторами) способно привести к стойкому обезболивающему эффекту и улучшению структур хрящевой ткани [3,6]. Однако многие хондропротекторы также не лишены побочных эффектов на ЖКТ и противопоказаны больным с воспалительными или эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (СО ГДЗ).

В-третьих, в свете новых данных о роли субхдральной кости в патогенезе ОА, в комплексную терапию предлагается включать некоторые антиостеопоретические препараты (кальцитонин, бисфосфонаты), часто также оказывающие побочное действие на ЖКТ [6,7,8].

В связи с вышеизложенным, в рамках оказания помощи больным с ОА, протекающим на фоне сочетанной соматической патологии, вопрос назначения терапии, влияющей на болевой синдром, состояние хрящевой ткани, субхдральной кости и при этом имеющей высокий профиль безопасности в отношении пищеварительной системы, представляется весьма актуальным.

В настоящее время все большее распространение получает поиск альтернативных методов антиар-

трозной терапии, например, комплексное лечение ОА с использованием физиотерапевтических методов. Такое применение лекарственных средств предопределяет меньшее количество побочных эффектов, уменьшает потребность в НПВП и является минимально инвазивным. Поэтому возникает необходимость научного обоснования эффективности лечения ОА при использовании новых методов введения антиартрозных препаратов.

Цель исследования

-оценить эффективность и безопасность применения папаинсодержащих препаратов (карипазима) в составе комплексной терапии у больных с остеоартрозом на фоне коморбидной патологии.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в терапевтическом и поликлиническом отделениях научно-производственного медицинского центра Харьковского национального медицинского университета (НПМЦ ХНМУ).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с наличием рентгенологически верифицированного ОА коленных суставов в сочетании с ССЗ. Критерии исключения: наличие в анамнезе ЖКК сроком менее 1 года; тяжелые декомпенсированные заболевания других органов и систем; злокачественные новообразования; беременность, лактация. В исследование не включали пациентов с ОА 3-4 степени по Келлгрону, наличием повышенной чувствительности к какому-либо компоненту исследуемых препаратов, патологией кожи в месте проведения электрофореза.

ОА коленных суставов (по классификации I.Kellgren, I.Lawrence, 1957) у всех больных диагностировали согласно данным нейро-ортопедического и рентгенологического обследования. Выраженность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии определяли с помощью альгофункционального индекса Лекена, шкал WOMAC (боли, скованности, повседневной активности), рекомендованных EULAR в качестве критериев эффективности при проведении клинических исследований у больных с ОА.

Наличие гастропатии верифицировали по данным эндоскопического обследования. Морфологическим методом и с помощью быстрого уреазного теста определяли *H. pylori*. Оценка выраженности субъективных симптомов гастропатии регистрировалась по следующей схеме: 0-нет; 1 – незначительно выражены; 2 – умеренно выражены; 3 – значительно выражены. При ФГДС брали 4-6 биоптатов (2 из антрального отдела, 2- из тела желудка; по показаниям – 2 и более – из краев язв). Интерпретация результатов гистологического и эндоскопического исследования базировалась на критериях Сиднейской системы.

В исследование вошло 38 пациентов с клиническими признаками НПВП –гастропатии, не ассоциированной с *H. pylori*. Средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 3,2$ лет, среди них 23 женщины (60,5 %) и 15 мужчин (39,5%). Все пациенты были рандомизированы на 2 группы сравнения, репрезентативные по полу, возрасту и тяжести коморбидной патологии.

После получения согласия на участие в исследовании прием НПВП и АСК в обеих группах был отменен. Всем пациентам назначили омепразол по 40 мг 1 раз в день в течение 2-х недель, с последующим переходом на профилактическую дозу 20 мг в сутки [6]. Лечение ССЗ проводилось по общепринятым требованиям с применением ингибиторов АПФ, амлодипина, тиазидоподобных диуретиков (или в виде фиксированных комбинаций этих препаратов) индивидуально подобранными дозами. В качестве антиартрозной терапии применялся алфлутоп по 1 мл в/м 1 раз в сутки № 20.

Пациентам I группы в количестве 21 человека (13 женщин и 8 мужчин) дополнительно была предложена терапия, включавшая электрофорез с карипазимом на участок пораженного коленного сустава.

Пациентам II группы сравнения (17 человек, 10 женщин и 7 мужчин) при болях в суставах дополнительно разрешалось принимать парацетамол. Средний срок наблюдения больных в стационаре составлял $14 \pm 1,2$ дня. Второй этап исследования проводился в условиях поликлиники и заключался в осмотре пациентов с оценкой клинических проявлений ОА и гастропатии через 30 суток от начала лечения.

Статистическая анализ полученных результатов проводился с использованием пакета прикладных программ, методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента.

Основанием для включения Алфлутопа в комплексную терапию больных с ОА явились данные о его не только антиартрозных, но и гастропротективных свойствах [1]. Согласно экспериментальным данным, препарат обладает уникальной способностью одновременно стимулировать синтез гиалуроновой кислоты и блокировать активность гиалуронидазы. Предполагается, что гастропротективное воздействие Алфлутопа на СО ГДЗ связано с восстановлением синтеза простагландинов и гиалуроновой кислоты, необходимых для эпителизации эрозивно-язвенных повреждений слизистой [4,5]. Важными факторами при выборе препарата были наличие лекарственной формы для парентерального введения и многолетний опыт его использования в качестве антиартрозного средства. В многочисленных клинических исследованиях был доказан симптом-модифицирующий эффект препарата (купирование болевого синдрома за счет уменьшения выраженности воспалительного процесса в суставе) [5,6]. Имеются исследования, показавшие, что Алфлутоп, помимо противовоспалительного эффекта, задерживает темпы сужения суставной

щели, процессы деструкции суставного хряща (по данным артросонографии) [4,5,6,7]. Входящие в состав препарата макро- и микроэлементы обуславливают его положительное влияние на метаболизм как хряща, так и костной ткани.

Карипазим - лекарственный препарат растительного происхождения для наружного применения. В состав препарата входят протеолитические ферменты: папаин, химопапаин А и В, пептидазы А и В, муколитический фермент лизоцим; некоторое количество аминокислот, углеводов, соли К, Mg, Са. Препарат оказывает избирательную протеолитическую активность - гидролизует белки только некротизированных тканей; обладает противоотечным и противовоспалительным действием; улучшает кровообращение, стимулирует фагоцитоз, подавляет активность гиалуронидазы и усиливает регенерацию тканей [5].

Результаты и их обсуждение

Проведено сравнение динамики основных клинических проявлений ОА и НПВП-гастропатии у пациентов I и II групп сравнения.

До начала лечения все пациенты жаловались на боль при ходьбе, ограничение подвижности и утреннюю скованность в суставах, длящуюся не более 30 минут. Большинство больных имели I степень функциональной недостаточности суставов 79,4 % (41,1 % пациентов I группы и 38,3 % II группы). I рентгенологическая стадия ОА установлена у 33,3 % у больных I группы и 26,1 % - II группы сравнения; II стадия - у 40,6 % пациентов (66,7 % и 73,9% соответственно). До лечения в I группе по шкале WOMAC средний балл болевого синдрома составил $58,5 \pm 5,5$; показатель скованности - $56,3 \pm 6,5$; показатель повседневной активности - $64,6 \pm 4,3$. Во II группе - боль до лечения - $57,5 \pm 5,5$; показатель скованности - $57,8 \pm 6,5$; показатель повседневной активности - $62,6 \pm 4,1$.

Динамика синдромов у пациентов I группы по шкале WOMAC через 2 недели: болевой синдром - $38,4 \pm 6,1$ ($t=2,65$; $p=0,022$); показатель скованности - $40,5 \pm 5,9$ ($t=2,38$; $p=0,037$); показатель повседневной активности - $43,0 \pm 5,9$ ($t=2,82$; $p=0,017$). Через месяц по шкале WOMAC выраженность боли в коленных суставах в I группе достоверно снизилась, составив $32,4 \pm 5,5$ балла ($t=2,49$; $p=0,032$). Также

наблюдалось снижение показателя скованности до $35,5 \pm 7,2$ баллов ($t=2,96$; $p=0,013$) и улучшение показателя повседневной активности - $41,3 \pm 5,4$ ($t=3,51$; $p=0,005$).

У пациентов II группы на фоне проводимой терапии также отмечалось улучшение альго-функциональных показателей состояния суставов по всем субшкалам анкеты WOMAC. Болевой синдром: через 14 суток - $42,5 \pm 4,5$ ($t=1,50$; $p=0,17$); через 30 суток - $37,2 \pm 7,5$ ($t=2,9$; $p=0,015$). Показатель скованности: на 14 суток - $45,7 \pm 6,3$ ($t=1,65$; $p=0,018$); через 30 суток - $37,5 \pm 6,2$ ($t=2,67$; $p=0,013$); показатель повседневной активности: на 14 суток - $46,0 \pm 6,1$ ($t=2,62$; $p=0,015$); через 30 суток - $42,1 \pm 5,4$ ($t=2,41$; $p=0,012$). Однако динамика показателей скованности и повседневной активности по шкале WOMAC была хуже, чем у пациентов I группы.

По результатам данного исследования нами установлено достоверное снижение суммарного показателя анкеты WOMAC у пациентов обеих групп через 14 дней лечения (динамика показателя в I группе составила: $-5,89 \pm 12,82$ см; $t=3,84$, $P=0,0003$, во II группе $-3,81 \pm 11,9$ см; $t=3,64$, $P=0,0003$). На 30-й день в I группе общий показатель анкеты WOMAC был достоверно ниже по сравнению с таковым в конце лечения ($-2,92 \pm 8,72$ см; $t=2,80$, $P=0,007$) и имел тенденцию к снижению во II группе.

Анализируя данные отдельных субшкал анкеты WOMAC, мы установили, что наибольшая положительная динамика показателей отмечена при оценке по шкале боли, тогда как показатели скованности и повседневной активности достигали достоверных различий только к окончанию курса лечения. Аналогичная динамика альго-функциональных проявлений отмечена и при анализе суммарного функционального индекса Лекена. Достоверное снижение индекса (в 1,2 раза) отмечено у пациентов I группы на 30 день лечения. У пациентов II группы за этот же период индекс снизился в 0,96 раз. Это свидетельствует о высоком симптоммодифицирующем эффекте предложенной антиартрозной терапии, который был более значим у пациентов I группы.

Проведен также сравнительный анализ проявлений гастропатии в обеих исследуемых группах. Динамика клинических симптомов гастропатии на фоне проводимого комплексного лечения в группах сравнения достоверно не отличалась: купирование болевого синдрома в обеих группах произошло на

Табл. 1

Динамика основных клинических симптомов гастропатии у больных ($\bar{X} \pm t_{\text{х}}$) баллы

Жалобы	I группа сравнения			II группа сравнения		
	Первичный осмотр	Через 7 дней лечения	Через 14 дней лечения	Первичный осмотр	Через 7 дней лечения	Через 14 дней лечения
Боль в эпигастрии	$2,9 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,04^*$	$0,1 \pm 0,0^*$	$2,9 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,05^*$	$0,1 \pm 0,0^*$
Изжога	$1,4 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,2^*$	$0,1 \pm 0,0^*$	$1,4 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,2^*$	$0,1 \pm 0,0^*$
Отрыжка	$1,6 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,3^*$	$0,0 \pm 0,0^*$	$1,4 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,3^*$	$0,0 \pm 0,0^*$
Запор	$2,2 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,0$	$2,1 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,0$

Примечание: * $P < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с показателями до лечения

4-6 день от начала лечения, проявления диспепсического синдрома - на 10-12 сутки лечения. К окончанию срока пребывания в стационаре в обеих группах отмечено достоверное снижение боли в эпигастрии, отрыжки и изжоги.

Через 30 суток вышеуказанные симптомы практически отсутствовали у пациентов I и II групп сравнения. Выраженность жалоб на запор уменьшилась к 30 дню лечения в 2,5-3 раза, однако полностью исчезновения синдрома не произошло (вероятно, это связано со сложным патогенезом синдрома и необходимостью более индивидуальной его коррекции у каждого пациента).

Проведен анализ влияния исследуемой комбинированной терапии на эпителизацию язвенного дефекта и состояние СО ГДЗ. При проведении контрольной эндоскопии через месяц после лечения у большинства пациентов (78,9%) исчезли явления воспаления. У 21,1% симптомы воспаления сохранялись, однако как гиперемия, так и отек СО ГДЗ были значительно менее выраженными по сравнению с исходными данными. Заживление эрозий СО ГДЗ наблюдалось у всех обследованных больных, эпителизация язвы СО ГДЗ - у 15 (88,3 %) из 17 больных. Наличие небольшого язвенного дефекта в стадии рубцевания при минимальных жалобах отмечено у 2 (11,7 %) больных (по 1 пациенту в каждой группе).

Возможными механизмами такого положительного эффекта проводимой комплексной терапии на течение НПВП-гастропатий в нашем исследовании могут являться гастропротекторное действие алфлутопа, входящего в схему лечения больных обеих исследуемых групп, а также отсутствие негативного влияния Карипазима на слизистую желудка при способе его введения методом электрофореза. В обеих исследуемых группах назначенная терапия не сопровождалась ухудшением течения ССЗ.

Умеренно и незначительно выраженные побочные эффекты имели место у 5 пациентов (13,1 %). 2 больных I группы предъявляли жалобы на тошноту в первую неделю лечения, которая была устранена назначением прокинетики дополнительно к проводимой терапии, 3 пациента - на появление жидкого стула на 10-12 день лечения, устраненного диетическими мероприятиями. При применении Карипазима отмечены местные побочные эффекты в виде жжения и гиперемии кожи у 4 лиц (10,5 %) на

3- 4 сутки от начала лечения, что устранялось при применении антигистаминных препаратов наружно в виде мазей.

Выводы

В случае сочетания ОА с ССЗ и высокого риска развития НПВП-гастропатии планирование терапии должно основываться на назначении препаратов, позволяющих или исключить назначение НПВП, или сократить срок приема и дозы.

Комбинирование способов введения антиартрозных препаратов (парентерального и методом электрофореза) является целесообразным, поскольку способствует существенному снижению альгофункциональных проявлений остеоартроза, не ухудшает течение фоновых заболеваний.

Отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении исследования указывает на целесообразность комплексной антиартрозной терапии с включением алфлутопа и папаинсодержащих препаратов при лечении ОА у больных с гастропатиями на фоне коморбидной патологии.

Литература

1. Дроздов В.Н. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией / В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец // Фарматека. - 2005. - № 20. - С. 125-28.
2. Каратеев А.Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВС-гастропатии: основные положения / А.Е. Каратеев // Фарматека. - 2006. - № 6(121). - С. 37-45.
3. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич - К: Марион, 2005. - 592 с.
4. Лукина Г.В. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике / Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, А.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 5. - С. 64-67
5. Марганя Т.Х. Эффективность препарата Карипазим при дискогенных радикулопатиях поясницы: результаты слепого плацебо-контролируемого исследования / Т.Х. Марганя, А.С. Абишлава, А.Р. Цискаридзе // Ліки України. - 2009. - № 9. - С. 122-126
6. Чичасова Н.В. Патогенетическое лечение остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium Medicum. - 2008. - № 2. - С. 14-19.
7. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium medicum. - 2005. - № 8. - С. 634-38.
8. Bettica P. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study / P. Bettica, G. Cline // Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 46, N12. - P. 78-84.
9. Hernandez-Diaz S., Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications / S. Hernandez-Diaz, L.A. Garcia Rodriguez // BMC Med. - 2006. - Vol. 4, N22. - P. 258-264.

The experience of the drug papainus using in the complex treatment of patients with osteoarthritis and comorbid gastropathology

LM Pashvili, LN Bobro

There is information about effectiveness of complex antyarthrosis therapy of Caripazymum in 38 patients with osteoarthrosis and comorbid pathology. All patients have non-steroidinduced gastropathology according to endoscopy dates. All patients were randomized into 2 groups. The first group patients had Caripazymum by electrophoresis and they had more positive dynamic according to WOMAC scale and there were no impairment of gastropathy course and decelerating of ulcer epithelization terms.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

О. В. Бейдик, С. В. Степухович, С. А. Немалаяев, Т. Н. Антонова,
Х. М. Ф. Саккала, В. Б. Бородулин

Саратовский государственный медицинский университет,
МУЗ Городская клиническая больница № 9, г. Саратов

Авторами статьи предложен способ лечения препаратом "карипазим" путем его введения методами электрофореза и фонофореза. Такой подход обеспечивает уменьшение срока купирования болевого синдрома и сроков реабилитации, снижает риск осложнений и рецидивов заболевания.

Ключевые слова: карипазим, электрофорез, фонофорез.

EXPERIENCE OF ADMINISTERING PROTEOLYTIC ENZYMES IN TREATMENT OF DEGENERATIVE DYSTROPHIC DISORDERS OF THE LOCOMOTOR SYSTEM

O. V. Beidik, C. V. Stepukhovich, S. A. Nemalaev, T. N. Antonova,
X. M. F. Sakkala, V. B. Borodulin

Abstract. Degenerative-dystrophic disorders of the locomotor system play a leading role among all orthopedic diseases. The authors of this paper put forward a method of treatment with an enzymatic drug, caripazym, administered to with electrophoresis and phonophoresis. This approach helps to reduce the time of arresting pain syndrome and of rehabilitation, decreases the risk of complications and recurrence of the disease.

Key words: caripazym, electrophoresis, phonophoresis.

Дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата занимают ведущую роль среди всех ортопедических заболеваний. Проблема предупреждения и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний приобретает все большую значимость в связи с ростом числа больных во всех странах мира, значительным удельным весом их в структуре заболеваемости, временной нетрудоспособности и инвалидности населения [3].

Болевой синдром является ведущим в клинике дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. В основе болевого синдрома лежат воспалительные процессы, рефлекторные спазмы мышц, нарушение питания и возникновение дефектов суставного хряща.

Базисное лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний делится на этиотропное, патогенетическое и симптоматическое. Этиотропное лечение возможно лишь при патологиях, этиология которых известна. Оно в основном сводится к ортопедической коррекции статики пораженного сегмента, уменьшению нагрузки на

пострадавшие в прошлом сочленения, санаторно-курортному лечению. К мероприятиям патогенетического лечения относят применение стимуляторов образования хондроидной ткани для замещения дефектов суставного хряща (румалон и другие биологические стимуляторы); миорелаксантов, устраняющих рефлекторные спазмы мышц (мидокалм, седуксен, скутамил и др.); сосудорасширяющих средств, улучшающих питание хряща (никотиновая кислота, тепловые процедуры, массаж и др.); половых и анаболических гормонов (синэстрол, неробол), а также анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов [7]. Часто болевой синдром приводит к невротизации больных, поэтому рекомендуется, наряду с базисной терапией, назначать седативные средства на 1–3 недели.

В лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата особое место уделяется физиотерапии [1].

В последнее время хорошо зарекомендовал себя препарат "карипазим", который обладает протеолитической активностью. Препарат влияет на коллагеновые хрящевые ткани, усиливает ре-

генерацию тканей межпозвоночного диска. Карипазим расщепляет некротизированные ткани, разжижает вязкие секреты, экссудаты, сгустки крови. По действию карипазим близок к трипсину.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить результаты лечения больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата с применением протеолитических ферментов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническом исследовании принимали участие 92 больных. 1-я (основная) группа (46 человек) включала мужчин – 27 человек (59 %), женщин – 19 человек (41 %) в возрасте от 31 до 60 лет (87 %). 2-я (контрольная) группа (46 человек): мужчин – 25 человек (54 %), женщин – 21 человек (46 %), трудоспособного возраста от 31 до 60 лет – 39 человек (85 %). Пациенты 1-й основной группы на фоне базисной терапии получали карипазим методом электрофореза и фонофореза. На базе МУЗ ГKB № 9 г. Саратова карипазим (фл. 350 протеолитических единиц производства Института фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе, Грузия) успешно применяли с 2003 г., а с марта 2007 г. в лечебной практике МУЗ ГKB № 9 г. Саратова использовали его аналог карипаин (фл. 1 г производства "АС-КОМ", г. Москва). Карипазим вводили методом электрофореза с положительного полюса. Флакон карипазима разводили в 5–10 мл физиологического раствора непосредственно перед процедурой. В раствор добавляли 2–3 капли димексида. Раствор наносили на фильтровальную бумагу белого цвета, размещенную на прокладках электрода. Размеры электрода-прокладки – 10x15 см. Температура прокладок – строго 37–39 °С. Время экспозиции – от 10 до 20 минут. Лечение курсовое – 1 курс составлял от 20 до 30 процедур.

Однако сердечно-сосудистая недостаточность, наличие искусственного водителя ритма, хроническая почечная недостаточность, гнойничковые и системные заболевания кожи, а также онкологические заболевания являются противопоказаниями к электрофорезу. В связи с этим при тех или иных противопоказаниях к электрофорезу нами был применен способ введения карипазима путем фонофореза. С этой целью карипазим (350 ПЕ) смешивали с 2 мл мази хондроксид и наносили на симметричные области вдоль позвоночника или на область поврежденного сустава. Время экспозиции 10 минут (по 5 минут с каждой стороны). Полный курс терапии составляет 3 курса по 30 процедур, интервал между курсами от 1 до 2 месяцев.

Пациенты 2-й (контрольной) группы получали базисную терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, физиотера-

певтическое лечение, лечебную физкультуру и массаж. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, а также по интенсивности болевого синдрома. Для измерения интенсивности болевого синдрома нами была применена визуально-аналоговая шкала. С целью определения уровня болевых переживаний пациента рассчитывали коэффициент, который отображается в процентах и вычисляется по формуле:

$$K = \frac{\sum X}{\sum_{MAX}} * 100\%,$$

где $\sum X$ – сумма коэффициентов исследуемого больного, а \sum_{MAX} – контрольная, максимально возможная сумма. Найденный процент сопоставляли с визуальной шкалой интенсивности боли (100), где 0 – полное отсутствие боли, 1–25 % – слабая боль, 26–50 % – умеренная боль, 51–75 % – сильная боль. Для определения эффективности терапии использовали:

1. Определение интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале [10].
2. Исследование состояния регионарного кровообращения путем реовазографии (реограф Д4-02 с четырехканальным самописцем Н3031-4).
3. Оценку состояния нервно-мышечного аппарата с помощью электронейромиографии (нейромиограф "Нейромиян" производства "Медикем-МТД", Россия) с использованием накожных электродов.

Необходимым компонентом комплексного лечения были массаж и лечебная гимнастика. С целью нейропротекции периферической нервной системы мы использовали инъекции кортексина по 10 мг 2 раза в день в течение 15 дней.

Анализ полученных результатов клинических исследований проводили методами математической статистики с помощью пакета прикладных программ "STATGRAF PLUS for WINDOWS 2.1", разработанных "STATISTICAL GRAFIX CORP." в 1994–1996 гг.

Тест Колмогорова–Смирнова ("STATGRAF PLUS", 1996) и критерий χ^2 показали, что все предложенные случайные величины в основном распределены по нормальному закону с достоверностью не менее 95 %. При статистической обработке были вычислены основные вероятностные характеристики случайных величин (среднее значение, доверительный интервал), которые, согласно функции распределения погрешностей Стьюдента, имели достоверность не менее 95 % ($p < 0,05$).

По интенсивности болевого синдрома все больные были распределены на 5 подгрупп. Подгруппу А составили больные с отсутствием болевого синдрома. Подгруппу В составили больные со слабо выраженным болевым синдромом (не более 25 %); в подгруппу С вошли больные с выраженным болевым синдромом (26–50 %); в под-

группу Д – больные с сильной болью (51–75 %); в подгруппу Е – больные с ярко выраженным болевым синдромом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С 2003 г. карипазим на базе МУЗ ГKB № 9 г. Саратова успешно применяется не только в лечении остеохондроза, артрозов крупных суставов, но и в комплексном послеоперационном лечении. Например, у пациентов с *Hallux valgus* начиная со 2-го дня после снятия мини-аппарата внешней фиксации, наряду с лечебной гимнастикой, миостимуляцией внутренней группы мышц голени, применяли электрофорез с карипазимом на область плюснефалангового сустава для профилактики деформирующего артроза, при этом в медикаментозную терапию включали препарат "Трентал" или его аналоги для улучшения периферического кровообращения. У больных пожилого возраста с травмами суставов, например переломами локтевого отростка, также назначался электрофорез с карипазимом для лечения деформирующего артроза локтевого сустава и профилактики постиммобилизационных контрактур.

Из табл. 1 следует, что большую часть составили пациенты с интенсивностью болевого синдрома 26–50 %. Анализ результатов лечения (табл. 2) показал, что интенсивность болевого синдрома у большей части пациентов в подгруппах В и С основной группы снизилась с 19,3 до 7,4 % ($p < 0,001$) и с 41,1 до 27,1 % ($p < 0,001$) соответственно, а в группе сравнения – с 20,5 до 12,3 % ($p < 0,05$) и с 39,1 до 30,7 % ($p > 0,05$) соответственно. Аналогичная тенденция наблюдается во всех подгруппах, при этом выявилось перераспределение больных в подгруппах с учетом интенсивности болевого синдрома.

Таблица 1

Распределение больных по интенсивности болевого синдрома до лечения, %

Под-группы	Границы интенсивности БС	Основная группа		Группа сравнения	
		<i>n</i>	Интенсивность БС, <i>M±m</i>	<i>n</i>	Интенсивность БС, <i>M±m</i>
А	0	0	0	0	0
В	1–25	10	19,3±3,0	11	20,5±3,8
С	26–50	17	41,1±3,7	16	39,1±4,6
Д	51–75	13	60,3±3,5	14	59,6±4,2
Е	75–100	6	86,4±2,7	5	84,6±3,1
Всего		46		46	

Таблица 2

Распределение больных по интенсивности болевого синдрома после лечения, %

Под-группы	Границы интенсивности БС	Основная группа		Группа сравнения	
		<i>n</i>	Интенсивность БС, <i>M±m</i>	<i>n</i>	Интенсивность БС, <i>M±m</i>
А	0	39	0	32	0
В	1–25	6	7,4±0,9	10	12,3±2,1
С	26–50	1	27,1±1,4	3	30,7±3,3
Д	51–75	0	0	1	52,6±1,6
Е	75–100	0	0	0	0
Всего		46		46	

Уменьшение выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале показало, что использование карипазима статистически достоверно более эффективно облегчает состояние больного и уменьшает проявления болевого синдрома по сравнению с использованием лишь базисной терапии.

Для объективизации полученных результатов лечения мы проводили оценку состояния регионарного кровообращения с помощью реовазографии. Исследование проводили перед началом и после окончания курса лечения. На момент обострения перед началом лечения у пациентов основной и контрольной групп основной кровотока поврежденного сегмента был снижен на 9–15 % по сравнению со здоровым. При анализе причин снижения объемного кровотока было установлено, что это явилось следствием снижения тонуса венозных сосудов и затруднением венозного оттока, о чем свидетельствовали следующие показатели: показатель, характеризующий тонус венозных сосудов (ДСИ-а), был увеличен на 45 %. При этом показатели, характеризующие состояние прекапиллярных мелких сосудов (ДКИ-а) и индекс периферического сопротивления (ИПС), не имели существенных отличий между пораженным и коллатеральным сегментами, что позволяет судить об отсутствии спазма резервных сосудов. При сравнительном анализе указанных показателей после проведенного лечения у пациентов основной и контрольной групп была отмечена существенная разница в их динамике. У пациентов основной группы (получавших на фоне базисной терапии протеолитические ферменты) была достигнута нормализация объемного кровотока в поврежденном сегменте, уменьшение ДСИ-а на 29 % и увеличение ВО на 13 %. При этом у пациентов контрольной группы сохранялась тенденция к снижению объемного кровотока на 0,23 мл/мин на 100 см³ по сравнению с больными основной группы; ДСИ уменьшился на 24,02 %, а ВО увеличился на 7,7 %.

Таким образом, проведение комплексного лечения позволило добиться улучшения показателей регионарной гемодинамики у пациентов обеих групп. Однако схема лечения с применением протеолитических ферментов является более эффективной по сравнению с базисной те-

рапией дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

С целью оценки состояния нервно-мышечного аппарата выполнялась электронейромиография (ЭНМГ) на больном и интактном сегменте, для сравнительной технической и клинической интерпретации результатов исследований. В качестве анализируемых регистрируемых показателей учитывали: латентный период (для определения скорости проведения импульсов (СПИ) по двигательным волокнам), амплитуду и площадь М-ответа, которые косвенно отражают число функционирующих двигательных единиц в мышце. Из анализа полученных результатов было выявлено, что на стороне поражения у больных как основной, так и контрольной групп до лечения отмечалось увеличение латентного периода М-ответа на 0,21-0,23 мс по сравнению с интактной стороной. Вероятнее всего, это было обусловлено явлениями радикуло-миело-ишемии. В то же время на стороне поражения было отмечено уменьшение амплитуды М-ответа (на 3,18 мВ/мс) и площади М-ответа (на 17,44 мВ/мс), свидетельствующие о значительном сокращении количества активных двигательных единиц мышцы.

У всех наблюдавшихся больных после завершения лечения было отмечено увеличение основных показателей ЭНМГ на стороне поражения. У пациентов контрольной группы отмечалась тенденция к нормализации, в то время как в основной группе параметры М-ответа не отличались от нормальных величин интактной стороны, что свидетельствует о большей эффективности схемы лечения с применением протеолитических ферментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение протеолитических ферментов (карипазима и карипаина) на фоне базисной терапии обеспечивает быстрое купирование болевого синдрома, улучшение микроциркуляции и снятие мышечного спазма в пораженном сегменте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова В. В., Липина Л. Н., Хвостенко Н. П. // Новые технологии в неврологии и нейрохирургии. – Самара, 1992. – Кн. 1. – С. 43–44.
2. Козлов Д. М., Симанович А. Е., Агеев А. М. и др. // Актуальные вопросы травматологии, ортопедии и вертебрологии: сб. науч. тр., посвященный 60-летию СарНИИТО. – Саратов, 2005. – С. 58–60.
3. Лучихина Л. В. Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия. – М.: Медицинская энциклопедия, 2001. – С. 1–139.
4. Матвеева Е. Л. // Морфофункциональные аспекты регенерации и адаптационной дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата в условиях механического воздействия: матер. междунар. науч.-практ. конф. – Курган, 2004. – С. 176–178.
5. Насонов Е. Л. // Cons. med. – 2001. – Т. 3, № 9. – С. 408–415.
6. Саблукова Л. Л. // Молодые ученые: новые идеи и открытия: матер. всеросс. науч.-практ. конф. молодых ученых. – Курган, 2006. – С. 140–142.
7. Турилина Е. В., Свешников А. А. // Там же. – С. 160–161.
8. Цветкова Е. С. Остеоартроз. Руководство по внутренним болезням. Ревматические заболевания / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С. 385–396.
9. Шареев П. Н., Гаврилов А. Л., Иванов В. Г. и др. Методы лабораторных исследований показателей обмена коллагенов в биологических жидкостях: метод. рекомендации. – Ижевск, 1999. – 15 с.
10. Лившиц Л. Я., Меламуд Э. Е., Нинель В. Г. // Актуальные вопросы клиники и лечения нейрогенных болевых синдромов: сб. науч. тр. СГМИ. – Саратов, 1989. – С. 47–90.

Биологически активные вещества дынного дерева (папай)

Абдуллаев Акмурат Абдуллаевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой Туркменского государственного медицинского университета
Пенджиев Ахмет Мырадович, кандидат технических наук, доктор сельскохозяйственных наук, доцент кафедры Туркменского государственного архитектурно-строительного института

Biologically active substances of papaya tree (papaya)

Abdullaev Akmurat Abdullaevich,
Turkmen State Medical University

Penjiev Ahmet Myradovich,
Turkmen State Institute of Architecture and Construction

Резюме. Полученные протеолитические ферменты из млечного сока дынного дерева использованы в клинической медицине, обоснованы технико-экономические результаты для внедрения в медицинскую промышленность Туркменистана.

Ключевые слова: гелиотеплица, математическая модель, микроклимат, агротехника, дынное дерево, папайя, биотехнология, протеолитические ферменты, папаин, медицина, Туркменистан.

Summary. Biotechnological features proteolytic enzymes from fruits of a melon tree are studied, is developed the agricultural technician, microclimate creation in hothouses with use renewed energy sources for cultivation in the conditions of Turkmenistan. Received proteolytic enzymes from lacteal juice of a melon tree are used in clinical medicine, technical and economic results for introduction in the medical industry of Turkmenistan are proved.

Keywords: a solar hothouse, mathematical model, a microclimate, the agricultural technician, a melon tree, papaya, biotechnology, proteolytic enzymes, papain, medicine, Turkmenistan.

В современном мире большое внимание уделяется использованию в медицинской практике биологически активных препаратов растительного происхождения.

Мировая медицина ограничивает использование антибиотиков. Ученые полагают, что в будущем антибиотики могут быть заменены супер-антителами, для которых клеточная стенка не будет препятствием, смогут проникать внутрь клеток и уничтожать болезнетворные бакте-

рии, вирусы и токсины. Испытывают технологию модификации антител, которая позволяет им свободно проникать в клетки и покидать их [1, 2–9, 12].

Анализируя природно-климатические условия Туркменистана, специалисты однозначно делают вывод о возможности выращивания в защищенном грунте целого ряда ценных лекарственных растений, в том числе и дынного дерева.

I. Биотехнологические особенности дынного дерева

Ботаническое описание. Дынное дерево или папайя (*Carica papaya* L.) – многолетнее тропическое пальмоподобное растение высотой до 4–6 м семейства папаяевых (*Caricaceae*). Ствол зеленый, травянистый, не деревенеющий, не имеет ветвей. На верхушке – крона из многочисленных больших красивых пальчатонадрезанных листьев на длинных черенках. Цветы на верхушке ствола невзрачные. Плоды свисают на черенках под кроной, сочные, очень большие (длиной до 10–30 см, массой до 1–4 кг), по размерам и форме и запаху напоминают дыню. Спелые плоды желтого цвета, под толстой кожурой содержат мякоть с приятным запахом, внутри полость, наполненная черными семечками. Плоды съедобные, употребляются как десерт. Семена имеют пряный вкус и используются для приготовления пищи [2–9].

Географическое распространение. Родина дынного дерева – Центральная и Южная Америка. Растение культивируется во всех тропических странах мира как фруктовое дерево. В диком виде встречается в тропической Америке и Азии. Дынное дерево дуболистное *Carica quercifolia* Solms., которое имеет более мелкие плоды, может культивироваться в субтропиках [6].

Лекарственное сырье. В качестве лекарственного сырья используют

высушенный млечный сок – латекс. Млечные трубки имеются во всех частях дерева, но для получения папайина используют высушенный млечный сок незрелых плодов. Для сбора млечного сока на уже выросших, но еще недозревших плодах делают надрезы с четырех сторон. Млечный сок свободно вытекает из млечных трубок в течение нескольких секунд и на воздухе вскоре высыхает – получается латекс. Коагулированные комья латекса крошат и высушивают на солнце или при легком искусственном подогревании (в оследнем случае получают папайин более высокого качества). Надрезы для сбора латекса делают с недельными интервалами до тех пор, пока из плодов выделяется сок. Полученный латекс растворяют в воде и осаждают спиртом для очистки папайина [1–9].

В меньших количествах папайин содержится и в других частях растения, в частности в листьях (*Folia Caricae Papayae*).

Биологически активные вещества. Методом электрофореза в кислой среде в латексе *Carica papaya* L. идентифицировано 7 белков: липаза, хитиназа, лизоцим и комплекс протеолитических ферментов:

Папайин (ЕС 3.4.22.2) – монотиловая цистеиновая эндопротеаза. По характеру ферментативного действия ее называют «растительным пепсином». Но, в отличие от пепси-

на, папаин активен не только в кислых, но и в нейтральных и щелочных средах (диапазон pH 3–12, оптимум pH 5). Он сохраняет активность в широком температурном диапазоне. В каталитическом центре папаина содержится дитиоацильная группа. Фермент связывается с субстратом в местах локализации дисульфидных связей, отдавая преимущество ароматическому аминокислотному остатку в следующей позиции (Jacquet A. etc., 1989). Ген папаина клонирован и секвенирован (Cohen L. W. etc., 1986). Установлено, что он продуцируется растением в виде пропапаина, который после отщепления пептидного фрагмента превращается в активный фермент — папаин. Ген пропапаина, полученный из плодов папайи, клонирован в дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* (Ramjee M. K. etc., 1996) [2–9].

Химопапаин (ЕС 3.4.22.6) — монотиоловая цистеиновая протеиназа. Благодаря субстратной специфичности похожа на папаин, но отличается от него электрофоретической подвижностью, стойкостью и растворимостью. Это полипептид, состоящий из 218 аминокислотных остатков, проявляет значительное структурное сходство с папаином и протеиназой w папайи, включая консервативный каталитический участок и дисульфидные связи (Watson D. C. etc., 1990). Из латекса в процессе

хроматографии выделяется несколько изоферментных фракций химопапаина: химопапаин А, В и М. Тем не менее иммунологические исследования указывают на их гомогенность (Buttle D. J. и Barrett A. J., 1984). Установлено, что химопапаин М идентичен ранее описанным цистеиновым протеиназам папайи: пептидазе В и протеиназе IV (Thomas M. P. etc., 1994). По специфичности ферментативного действия напоминает папаин, поскольку связывается с субстратом в сайтах локализации дисульфидных связей, но, в отличие от папаина, расщепление субстрата происходит только в том случае, если в следующей позиции находятся лейцин, валин, треонин или пролин. Активность химопапаина измеряют в нанокаталитических (нКат) и пикокаталитических (пКат) единицах; 1 мг фермента содержит по крайней мере 0,52 нКат единиц [2–9].

Протеиназа IV — цистеиновая протеиназа, основная протеиназа латекса, составляет около 30% присутствующего в нем белка (Buttle D. J. etc., 1989). Проявляет высокую степень гомологии с протеиназой III папайи (81%), химопапаином (70%) и папаином (67%). Очень близка к химопапаину по молекулярной массе и заряду молекулы. Загрязнение этим ферментом химопапаина является причиной его гетерогенности в ходе исследований. М. Р. Thomas и

соавт. (1994) относят этот фермент к фракции химопапаина М.

Карикаин (ЕС 3.4.22.30) — наиболее щелочная среди цистеиновых протеиназ латекса папайи. Подобно папаину, он сначала продуцируется в форме неактивного зимогена прокарикаина, содержащего ингибиторный прорегион из 106 N-терминальных аминокислот. Активация фермента заключается в отщеплении прорегиона молекулы без ее последующих конформационных изменений. Строение протеиназ папайи изучено с помощью рентгенструктурного анализа (Maes D. etc., 1996) [2–9].

Протеиназа w (эндопептидаза A, пептидаза A) — моноиоловая цистеиновая протеиназа. Это полипептид, содержащий 216 аминокислотных остатков и 3 дисульфидные связи. Для проявления его ферментативной активности важно наличие свободного остатка цистеина в активном центре (Dubois T. etc., 1988). Проявляет высокую степень гомологии с папаином (68,5%). По специфичности ферментативного действия напоминает папаин, поскольку связывается с субстратом в участках локализации дисульфидных связей. Расщепление происходит тогда, когда в следующей позиции находятся лейцин, валин или треонин. Пептидаза II — щелочная моноиоловая цистеиновая протеиназа. В катали-

тическом центре содержит дитиоацильную группу.

Глицил-эндопептидаза (ЕС 3.4.22.25) [2–9].

В латексе незрелых плодов папайи содержатся также ингибиторы протеолитических ферментов: **цистатин** (ингибитор протеиназ с мол.м. 11 262 Да) и белок со свойствами ингибитора **цистеиновых протеиназ**, молекула которого состоит из 184 аминокислотных остатков, содержит 2 дисульфидные связи и 2 углеводных остатка в позициях Asp84 и Asp90 (Odani S. etc., 1996). Последний обладает способностью блокировать активность трипсина крупного рогатого скота и α -химотрипсина за счет экранирования участков связывания этих ферментов на их субстратах. Важное медицинское значение имеет комплекс ферментов латекса папайи — **папаин**. В состав этого комплекса входит несколько протеолитических ферментов, среди которых **пептидаза I** (расщепляющая белки на ди- и полипептиды), **рениноподобный** коагулирующий фермент (свертывает казеин молока), **амилолитический** фермент, **свертывающий** фермент, **подобный** пектазе, и **слабый липолизитический** фермент [2–9].

Свойство папаина. Папаин расщепляет белки до полипептидов и аминокислот, причем гидролизует любые пептидные связи, за исклю-

чением связей пролина и связей глютаминовой кислоты с дисоциированной карбоксильной группой. Папаин обладает большей способностью к расщеплению белков по сравнению с большинством протеаз животного и бактериального происхождения. Хотя 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 его собственной массы. При кипячении папаин инактивируется. Глютатион, цистеин и тиосульфат повышают активность папаина, а медь и перекись водорода — угнетают ее. Резко повышает активность папаина синильная кислота в микродозах, которая может быть введена перорально (семена яблок, вишен, миндаля или абрикоса). E. Smith и соавт. в 1955 г. обнаружили и получили в кристаллическом виде из млечного сока дынного дерева лизоцим, который отличается от лизоцимов другого происхождения (белка куриного яйца, селезенки кролика и собаки) большей молекулярной массой (приблизительно 25000 кДа) и аминокислотным составом. В плодах папайи найдено 56 летучих органических кислот, среди которых преоблада-

ют бутаноевая кислота (1,2 мг/кг), а также терпеновые соединения, в частности линалоолоксиды. В спелых плодах дынного дерева содержится 8–12% сахара, значительное количество витаминов А, В₁, В₂, С и D, тонизирующие вещества. В листьях папайи выявлены свободные и связанные фенольные соединения, танины, органические кислоты и алкалоиды. Другие возможности папайина приведены на схеме.

В кулинарии, помимо уникальных качеств, у папайи есть еще одно немаловажное достоинство — универсальность. Она может использоваться и как фрукт, и как овощ, и как лекарство. Как так? — удивитесь вы. Очень просто. Спелая папайя — фрукт, ее едят на десерт, слегка полив соком лимона или лайма, незрелая — овощ, и используется как компонент овощных салатов и гарниров. А высушенные и размолотые зерна папайи — прекрасная специя, которую добавляют в соусы и винегрет [2–9].

Внутри плодов находятся семена, в состав которых входят олеиновая, пальмитиновая, стеариновая, линолевая, архидоновая кислоты, применяемые для лечения атеросклероза и других болезней, а также для изготовления моющих средств, пластификаторов, пеногасителей и прочих изделий, широко применяемых в различных отраслях промышленности.

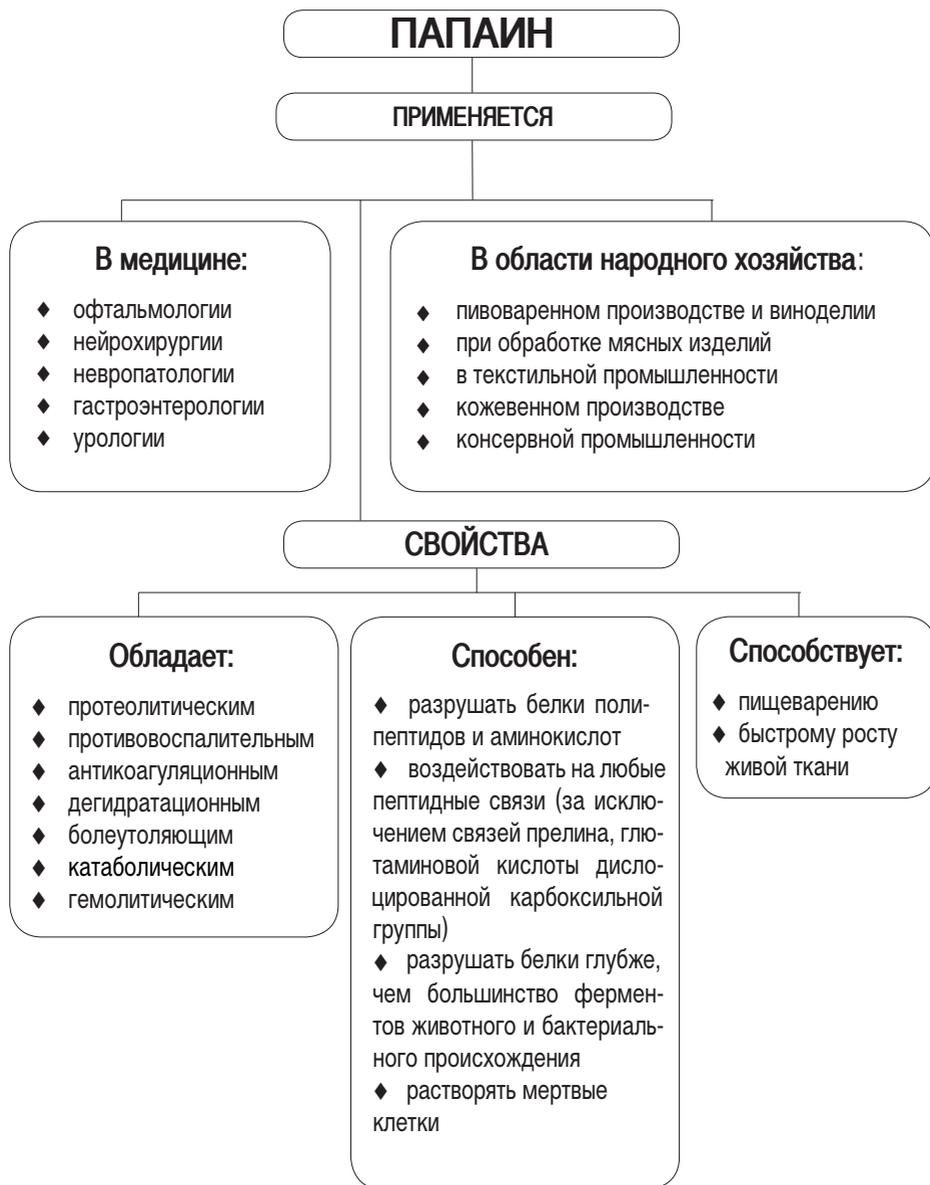


Схема свойств и применения фермента папаина в народном хозяйстве

В листьях имеются свободные и связанные фенольные соединения, танины, органические кислоты, стероидные и тритерпеновые сапонины, флавоноиды, липиды, кумарины, глюкозы, алкалоиды, применяемые при лечении туберкулеза и обладающие желче- и мочегонными свойствами. В Перу листья папайи славятся как незаменимое средство для заживления ран.

Недавно папайя произвела сенсацию в медицинском мире: индийские ученые обнаружили, что в коре дынного дерева содержится вещество, в 250 раз более эффективно подавляющее рост раковых клеток, чем самые современные и продвинутое лекарства. Сейчас ведутся исследования (кора никогда прежде не использовалась в медицине), если не будут выявлены противопоказания, папайя даст миру действенное средство от страшной болезни.

В пищевой промышленности плоды дынного дерева идут на приготовление тонизирующих напитков, соков, сиропов, желе.

В пивоваренном производстве и виноделии протеолитический фермент папаин используется для осветления растворов и увеличения срока хранения.

В текстильной промышленности добавка папаина уменьшает скручивание нити и предотвращает усадку шерсти.

В фармацевтической промышленности зарубежных стран выпускается более 100 лекарственных препаратов (лекозим, лекопаин, вобензим, кармазим, кариказа, супер-сжигатель жира N1, бионормалайзер и др.), широко применяемых в различных областях медицины [2–9].

Результаты клинического исследования отечественного препарата и эффективность

Исследовав свойства папаина, в т. ч. проверку на негативную реакцию организма человека, мы пришли к выводу, что вещества, полученные из плодов дынного дерева, можно успешно использовать при лечении различных гнойных, железистых ран [2–9, 14–18].

Сущность результатов исследования состоит в следующем. Инфекционный очаг обрабатывают средством, состоящим из 5–15% раствора вещества, выделенного из плодов папайи сока в дистиллированной воде или физиологическом растворе. Периодичность обработки очага инфекции составляет 3 раза в день через равные промежутки времени или с частотой обработки, зависящей от степени воспаления органа.

Под нашим наблюдением в клиниках Ашхабада препаратом папайи лечились 48 больных: с маститом – 21, трофическими язвами – 7, флегмонами – 5, абсцессами – 6,

нагноением после операционных ран – 9 [2–5].

Лечение больных проводилось путем ежедневного наложения аппликаций папаина на раневую поверхность. Рана закрывалась марлевыми салфетками, пропитанными 0,25–0,5% раствором папаина, а в случаях большого количества некротических тканей, концентрация папаина повышалась до 1%.

Отмечено, что при местном применении папаин не проникает глубоко в ткань, а проявляет свое действие в основном на поверхности раны, лизируя нежизнеспособные ткани. Поэтому в 25 случаях мы инфильтрировали раствор папаина в некротические ткани, что способствовало быстрому очищению раны. После применения первых аппликаций папаином нежизнеспособные ткани четко отграничивались от здоровых, размягчались, особенно поверхностный слой, который напоминал мукоидную массу. При перевязках отмечались обильные выделения из ран с заметным отторжением некротических тканей. На поверхности ран, очищенных от нежизнеспособных тканей, появлялись яркие грануляции, по краям отмечалась тенденция к эпителизации.

У больных с нагноением после операционных ран исчезновение гнойнофиброзного налета отмечено после 3–4 аппликаций, эпителизация ран – после 6.

Хорошие результаты получены у больных с флегмонами и абсцессами различной локализации верхних и нижних конечностей: после вскрытия гнойника и применения 25 аппликаций папаином отмечено полное очищение раны от нежизнеспособных тканей, после 9 – эпителизация раны.

У больных с маститом после вскрытия гнойника на 4-й день применения аппликаций отмечено очищение раны, на 7-й – хорошая эпителизация, на 11-й день – полное заживление вторичным натяжением [5].

После 4-х аппликаций папаином у больных с трофическими язвами в области стоп наблюдалось очищение раневой поверхности, после 7 – хорошая грануляция, в связи с чем на 8-й день больным произведена операция свободной пластики кожи по Тришу. Трансплантаты жизнеспособны, на 12-й день отмечено заживление раны. Грануляция ткани и кожный рубец нежные.

Обсуждение.

Таким образом, было выявлено эффективное соотношение, составляющее от 5 до 15% сока папайи из общего состава средства.

Эффективная частота обработки инфекции была установлена как 3 раза в день. Также было отмечено, что в зависимости от фазы раневого процесса частота обработки может быть как 2 или более 3 раз в день.

Заключение

Разработана агротехника, рассмотрены возможности выращивания с использованием микроклимата на основе возобновляемых источников энергии и изучены биотехнологические особенности получения протеолитических ферментов из плодов дынного дерева в условиях Туркменистана.

Составлена математическая модель теплотехнических параметров для прогнозирования микроклимата в гелиотеплице траншейного типа.

Дынное дерево, или папайя, является пищевым продуктом, однако у этого растения были обнаружены такие биологические активные вещества, как липаза, хитиназа, лизоцим и комплекс протеолитических ферментов, включая ингибитор цистеиновых протеиназ. Кроме того, вещество, получаемое из плодов дынного дерева (так называемый папаин), способно расщеплять белки до полипептидов и аминокислот, причем гидролизует любые пептидные связи, за исключением связей пролина и связей глутаминовой кислоты с диссоциированной карбоксильной группой. Папаин обладает большей способностью к расщеплению белков по сравнению с большинством протеаз животного и бактериального происхождения. Хотя 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 перерабатывает яичный альбумин, количество которого в 300 раз больше его собственной массы. Исследовав свойства папаина, в т. ч. проверку на негативную реакцию организма человека авторы пришли к *выводу*, что вещества, полученные из плодов папайи, можно успешно использовать в медицинской практике при лечении различных болезней и внедрять в отечественную медицинскую промышленность.

Сущность способа энтерального лечения железистых органов, включающего обработку пораженных гнойной инфекцией внутренних органов человека лекарственными средствами, предложенного авторами, отличается тем, что:

- обработку очага пораженного железистого органа человека производят энтерально средством, состоящим из 5–15% раствора веществ сока плодов папайи в дистиллированной воде или физиологическом растворе, 3 раза в день, через равные промежутки времени или с частотой обработки, зависящей от степени инфицированности органа;

- доступ средства к участку железистых органов осуществляют при

помощи медицинских инструментов предназначенных для энтерального введения;

— лечение применяют в отношении участков с гнойной некротической инфекцией в пищевом тракте или желудке;

— лечение применяют в отношении участков с гнойной инфекцией в ушной раковине, а также при заболевании отитом.

Кроме того, данный способ позволяет расширить возможность его применения путем использования катетера, эндоскопа и других медицинских инструментов, при помощи которых осуществляется энтеральное проникновение в тело человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердымухаммедов Г.М. «Лекарственные растения Туркменистана», Энциклопедия. — Ашхабат, 2013.
2. Абдуллаев А.К., Пенджиев А.М. Применение протеолитических ферментов папайи в лечении гнойных ран. // Здравоохранение Туркменистана. — 1998. — №4
3. Абдуллаев А.К., Пенджиев А.М. Средство и способ энтерального лечения гнойных инфекций. Авторское свидетельство на изобретение патент Туркменистана № 529. — 2012 г.
4. Абдуллаев А.К., Пенджиев А.М. Способ лечения воспаления железистых органов. Авторское свидетельство на изобретение патент Туркменистана № 529. — 2012 г.
5. Абдуллаев А.К., Пенджиев А.М. Терапевтическая эффективность использования протеолитических ферментов дынного дерева. // Научно-практический журнал «Терапевт». — 2013. — №4. — С. 65–70.

6. Пенджиев А.М. Агротехника выращивания дынного дерева (*Carica papaya L.*) в условиях защищенного грунта в Туркменистане. Автореф. Дис. ... доктора наук — М.2000. — 54 стр.
7. Пенджиев А.М. Применение протеолитических энзимов папайи (*Carica papaya L.*) в медицинской практике. // Химико-фармацевтический журнал. — 2002. — № 6.
8. Пенджиев А.М. Применение отечественных протеолитических энзимов растительного происхождения в медицинской практике. В кн. "Saglyk syýasaty- Serdar Sahawaty". — Ашхабат, 2000.
9. Пенджиев А.М. Получение отечественных протеолитических ферментов из плодов папайи для применения в клинической медицине.
10. Пенджиев А.М. Математическое моделирование теплотехнических расчетов микроклимата и агроклиматического районирования гелиотеплицы // Гелиотехника. — 2001 №3.
11. Пенджиев А.М. Математическое моделирование микроклимата в солнечной теплице траншейного типа // Международный научно-теоретический журнал "Альтернативная энергетика и экология". — 2010. — №7. — С. 88–96.
12. Пенджиев А.М. Математическая модель теплотехнических расчётов микроклимата траншейной солнечной теплицы. // Международный научно-теоретический журнал "Альтернативная энергетика и экология". — 2010. — №8. — С. 74–79.
13. Пенджиев А.М. Математическая модель расчёта температурного режима листа в условиях солнечной теплицы. // Международный научно-теоретический журнал "Альтернативная энергетика и экология". — 2010. — №10. — С. 64–69.
14. Петровский Б.В. Избранные лекции по клинической хирургии. — М., 1968.
15. Стребков Д.С., Пенджиев А.М., Мамедсахатов Б.Д. Развитие солнечной энергетики в Туркменистане: Монография. — М., 2012.
15. Стручков В.К. Руководство по гнойной хирургии, — М., 1984.
16. Справочник «Лекарственные средства» под редакцией М.А.Клюева, В.Я.Ермакова, Р.С.Скулкова, О.А.Волкова, Издание 8-е, с.10, ООО «Книжный дом ЛОКУС», 2000.
17. «Справочник практического врача», Кочергина И.Г.— М., Москва 1967.

Поступила 23.03.2015 г.