

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., 2004

*Н.Н. Кузьмина, Г.Р. Мовсисян*

### СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ АРТРИТОВ

Детское отделение ГУ. Института ревматологии РАМН, Москва

**В двойном слепом плацебоконтролируемом 6-месячном исследовании 60 детей с ювенильным хроническим артритом изучали эффективность системной энзимотерапии (Флогэнзима) в комплексном лечении. Выявлено достоверное положительное влияние препарата на суставной синдром и лабораторные параметры. Флогэнзим показал хороший результат и в отдаленные сроки лечения. Так, у 25% детей достигнута ремиссия, у 54% детей произошла стабилизация патологического процесса. Побочных реакций не зарегистрировано.**

**60 children with juvenile chronic arthritis were included in the double blind placebo controlled 6-months study of the efficacy of systemic enzymotherapy (Flogenzym) in the course of combined therapy. Reliable positive effect of the drug on articular syndrome and laboratory parameters was found. Flogenzym demonstrated good result even in the long term. So, 25% of children demonstrated remission, 54% of children had stabilization of the pathological process. No side effects were registered.**

Одной из актуальных проблем современной педиатрической ревматологии является лечение ювенильных хронических артритов (ЮХА), удельный вес которых значительно вырос среди детского населения в последние десятилетия [1, 2]. Под термином «ювенильный хронический артрит» объединяется гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний суставов у детей, включающая различные нозологические формы (ювенильный ревматоидный артрит, псориатический артрит, спондилоартриты, хронические артриты неуточненной нозологической принадлежности), начавшиеся в возрасте до 16 лет, имеющие сложный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение, различный характер течения, неоднозначный прогноз. Эти заболевания объединяет тенденция к хроническому прогрессирующему течению, оказывающему значительное влияние на качество жизни больного ребенка и высокую вероятность его ранней инвалидизации [2—5].

Современный взгляд на терапию ЮХА основывается на применении широкого арсенала противоревматических средств. Это нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), большой спектр базисных препаратов. Как известно, современная комплексная антиревматическая терапия базируется на раннем и достаточно агрессивном подавлении иммуновоспалительного процесса, чем оказывает воздействие на основные патогенетические механизмы ЮХА [3, 6, 7].

Однако большинство используемых в настоящее время препаратов не в полной мере удовлетворяют предъявляемым к ним требованиям, так как не всегда проявляют достаточной эффективности и имеют множество побочных реакций в виде поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, повышения АД, нейтропении, агранулоцитоза и др. [6, 8, 9].

Поэтому не прекращается поиск новых, принципиально иных лекарственных препаратов, которые могли бы эффективно контролировать патологический процесс, предотвращая развитие грозных осложнений, минимально проявляя при этом побочные эффекты, обладая хорошей переносимостью при длительном применении.

Успехи биотехнологии вооружили ревматологов новыми лекарствами, обеспечивающими патологические подходы к стабилизации патологического процесса и восстановлению тканевой трофики, — этанерцепт (энбрел), ремикейд, аутогенная трансплантация стволовых клеток и др. [10—12]. Однако эти препараты назначают при тяжелом, быстро прогрессирующем течении ЮХА, протекающем с высокой степенью активности, не поддающемся комплексному лечению.

Вместе с тем в конце XX — начале XXI века вновь возобновился интерес к системной энзимотерапии, которая в последние годы нашла широкое применение при различных заболеваниях в виду

универсальности своего противовоспалительного и иммуномодулирующего воздействия. В препаратах системной энзимотерапии все компоненты подобраны так, чтобы их действие взаимно дополняло друг друга и потенцировалось для получения требуемого эффекта.

Энзимы (часто называемые ферментами) — это фундамент всех основных процессов жизнедеятельности организма. Без их участия невозможен ни обмен веществ, ни детородная функция, ни защита организма от вредных воздействий окружающей среды. Во всех этих жизненно важных биохимических реакциях участвуют более 3 тыс. уже известных к настоящему времени энзимов.

Абсолютное их количество организм человека производит сам. Нарушение энзимного фонда всегда вызывает изменения жизнедеятельности организма, приводящие к развитию ряда заболеваний. В клинической практике уже на протяжении многих лет применяют моноэнзимные препараты, далеко не всегда решавшие поставленные задачи. В последние годы в практику все шире внедряются мультиэнзимные препараты, представляющие собой комбинации гидролитических ферментов, уменьшающих инфильтрацию плазматическими белками интерстициальной ткани и приводящих к увеличению элиминации белкового детрита и депозитов фибрина из зоны воспаления, что, в свою очередь, улучшает микроциркуляцию и оптимизирует течение воспалительного процесса [13, 14]. Препараты системной энзимотерапии модулируют активность ряда провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний [6]. Способность энзимов подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов на клетках-мишенях, поддерживая тем самым их оптимальную концентрацию, является одним из регуляторных механизмов, препятствующих реализации провоспалительных эффектов цитокинов на системном уровне [14].

Постепенно расширялся круг заболеваний, в лечении которых успешно применяли эти препараты (дерматология, пульмонология, неврология и др.) [15, 16]. Со временем системная энзимотерапия прочно утвердилась в медицине, доказав свою эффективность как метод комплексного воздействия на основные патофизиологические механизмы в организме человека.

Первые сведения о Вобэнзиме, являющимся «родоначальником» группы полиэнзимных ферментных препаратов и открывшим новую страницу в лечении различных воспалительных заболеваний, появились уже более 30 лет назад, когда немецкая фирма «Мукос-Фарма» ввела в употребление этот, разработанный профессорами М. Вольфом и К. Рансбергом, препарат. Вобэнзим представляет собой смесь гидролаз животного и растительного происхождения, в которую включен рутин. Этот препарат оказался весьма эффективным при лечении различных заболеваний воспалительного ге-

неза благодаря специфическим биохимическим свойствам компонентов, входящих в его состав.

В 1997 г. впервые в педиатрической ревматологии нами было осуществлено открытое клиническое испытание препарата Вобэнзим при ЮХА (А.В. Шайков) [5]. В исследование, носившее характер открытого 6-месячного испытания, было включено 10 детей с ЮХА. Проведенная работа наглядно продемонстрировала высокую эффективность Вобэнзима на клинические и лабораторные показатели. Очень важным с практической точки зрения явилось отсутствие каких-либо побочных эффектов в процессе лечения препаратом.

В конце XX — начале XI века нами выполнено настоящее исследование по оценке эффективности и переносимости другого энзимного препарата Флогэнзим, представляющего собой лекарственный препарат, в состав которого входит трипсин, бромелайн, рутин (в виде рутозида). Таблетки покрыты оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока.

Оба энзимных препарата разрешены МЗ РФ для применения в педиатрической практике.

Цель исследования — оценка терапевтической эффективности и переносимости Флогэнзима у детей с ЮХА.

Критерии включения: 1) достоверный диагноз ЮХА, преимущественно олигоарткулярный вариант; 2) возраст пациентов от 3 до 15 лет; 3) наличие активного суставного синдрома.

Дизайн работы — 6-месячное, двойное, слепое, плацебоконтролируемое исследование.

#### Материалы и методы исследования

В испытание включены 60 больных, 30 из них получали Флогэнзим, 30 — плацебо (обычную противовоспалительную терапию без Флогэнзима).

Всем пациентам испытываемый препарат назначали в зависимости от массы тела ребенка: до 60 кг — по 1 таблетке 3 раза в день, 60 кг и выше — по 2 таблетке 2 раза в день.

В комплексной терапии разрешалось применение одного из НПВП, доза которого не менялась на протяжении исследования; доза ГК не должна была превышать 0,1 мг/кг массы тела в сутки. В ходе проведения испытания не допускалось использование внутрисуставных инъекций.

Критериями оценки эффективности лечения являлись следующие. Осуществляли клиническую оценку состояния элементов опорно-двигательного аппарата, при этом учитывали следующие показатели: 1) количество активных суставов; 2) количество пораженных суставов; 3) количество припухших суставов; 4) количество суставов, болезненных при пальпации. У части больных осуществляли ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов, что позволило документировать и объективизировать клинические данные. Учитывали следующие лабораторные параметры: СОЭ, число лейкоцитов и тромбоцитов, СРБ, ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), ЦИК, уровень иммуноглобулинов.

Изучение эффективности препарата проводили раздельно в группах, получавших Флогэнзим и плацебо, затем была осуществлена сравнительная оценка. Анализ эффективности и переносимости препарата осуществляли в динамике через 2, 4 и 6 месяцев.

Распределение больных по нозологическим формам представлено в табл. 1, из которой следует, что преобладали больные ЮРА; обе группы пациентов оказались сопоставимы по нозологическому составу.

Таблица 1

**Распределение пациентов по нозологическим формам**

Нозологическая форма	Абсолютное число больных	
	Флогэнзим	Плацебо
ЮРА	18	17
ЮХА	10	12
Псориатический артрит	2	1
Итого	30	30

Распределение больных по полу, возрасту и давности патологического процесса иллюстрирует табл. 2, из которой следует, что среди исследуемых больных преобладали девочки в возрасте от 7 до 14 лет. Давность заболевания колебалась от 1 года до 8 лет.

Распределение больных по варианту течения, наличию РФ, количеству пораженных суставов и степени активности представлено в табл. 3. Среди наблюдаемых больных преобладали дети, серонегативные по РФ, с суставным вариантом заболевания, олигоартикулярным поражением и 2-й степенью активности.

Данное исследование проводили в динамике патологического процесса и катамнезе (1—6 лет).

**Результаты и их обсуждение**

Как показали наши данные (рис. 1), Флогэнзим отчетливо влиял на активные суставы, значительно снижая их число за период испытания со 120 до 25 ( $p < 0,001$ ), при этом он начинал демонстрировать свой лечебный эффект уже со 2-го месяца. Тогда как в группе сравнения снижение количества активных суставов было значительно менее выраженным (число активных суставов снизилось со 118 до 86;  $p > 0,05$ ), максимально проявляя свой положительный эффект только к 6-му месяцу исследования.

Что касается динамики числа пораженных суставов (рис. 2), то она внешне была не столь убедительной, как в группе больных, получавших Флогэнзим, так и контрольной группе, что могло объясняться наличием пролиферативных явлений во многих элементах опорно-двигательного аппарата. При этом число пораженных суставов снизилось в группе Флогэнзима со 189 до 80 ( $p < 0,05$ ), а в группе получавших плацебо — с 178 до 140 суставов ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют также о положительном влиянии Флогэнзима на динамику числа припухших (отечных) суставов (рис. 3), причем процесс уменьшения их количества носил плавный характер и достигал своего пика к 6-му месяцу (со 120 суставов до 25) ( $p < 0,01$ ).

Согласно нашим данным, наиболее подверженным влиянию Флогэнзима было количество суставов, болезненных при пальпации. При этом наиболее демонстративным оказался период с 4-й по 6-й месяц. Анализ динамики полученных результатов позволил констатировать, что воздействие препарата на

Таблица 2

**Распределение пациентов по полу, возрасту и давности патологического процесса**

Группы больных	Пол		Возраст, годы				Давность заболевания, годы			
	М	Д	3—6	7—10	11—14	15	До 1	1—3	4—6	7—8
Флогэнзим (n=30)	7	23	4	14	9	3	4	12	8	6
Контрольная работа (n=30)	9	21	3	12	10	5	3	10	13	4

Таблица 3

**Распределение больных по течению, наличию РФ, количеству пораженных суставов, степени локальной активности**

Группы больных	Вариант течения		РФ		Число пораженных суставов		Степень активности		
	суставной	системный	+	-	олиго-	поли-	1-я	2-я	3-я
Флогэнзим	21	9	4	26	22	8	7	17	6
Контрольная группа	23	7	3	27	20	10	8	18	4
Итого	44	16	7	53	42	18	15	35	10

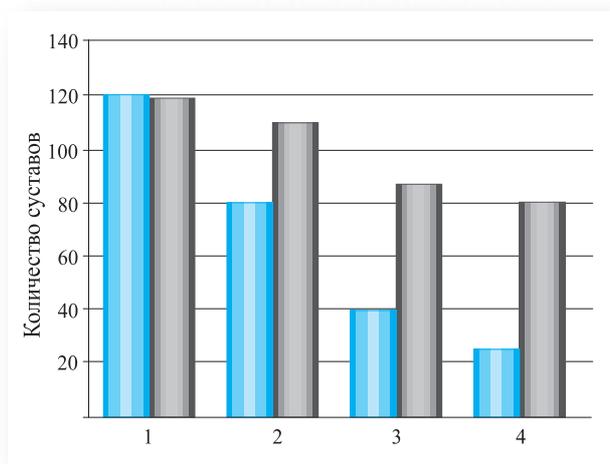


Рис. 1. Динамика числа активных суставов у больных, получавших Флогэнзим. Здесь и на рис. 2 и 3: 1 — до лечения, 2 — через 2 месяца, 3 — через 4 месяца, 4 — через 6 месяцев; 1-й столбик — больные, получавшие Флогэнзим; 2-й столбик — контрольная группа.

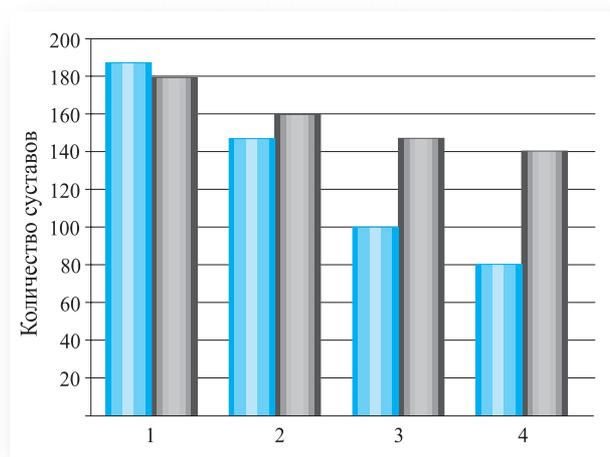


Рис. 2. Динамика числа пораженных суставов у наблюдаемых больных.

число суставов, болезненных при пальпации, отмечалось в более поздние сроки по сравнению с другими показателями и проявлялось не ранее чем через 4 месяца от начала лечения (со 120 до 28) ( $p < 0,01$ ).

Проведенное в динамике УЗИ пораженных суставов позволило констатировать достоверное уменьшение, а в некоторых случаях и полное нивелирование таких ультразвуковых признаков воспаления, как периартикулярный отек, жидкость в полости суставов, утолщение синовиальной оболочки, ее отек, наличие подколенных синовиальных кист (кист Бейкера).

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать достоверное положительное влияние Флогэнзима на воспалительный процесс в суставах, что, скорее всего, связано с его влиянием на отдельные

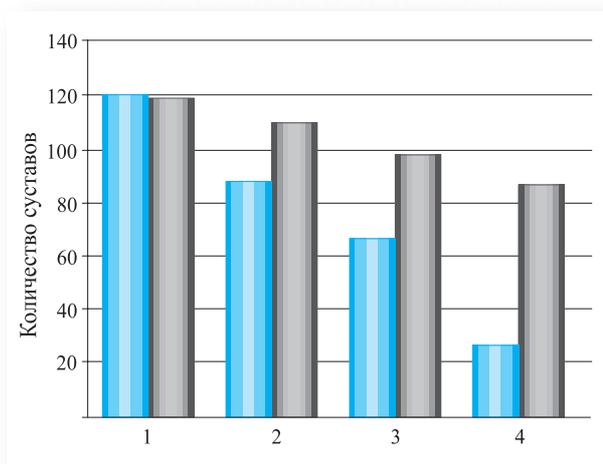


Рис. 3. Динамика числа припухших суставов у наблюдаемых пациентов.

патогенетические звенья заболевания, в том числе активность провоспалительных цитокинов.

Положительная динамика отмечалась и со стороны лабораторных показателей, при этом наиболее чувствительным к воздействию Флогэнзима оказалась СОЭ, средние значения которой снизились с 27,5 до 11,9 мм/ч ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе больных, получавших плацебо, снижение уровня СОЭ было недостоверным.

Необходимо отметить, что у одного ребенка, имевшего кисты Бейкера в коленных суставах, на 4-м месяце лечения Флогэнзимом последние исчезли (по условиям протокола внутрисуставные пункции не применяли).

У другого больного, страдающего псориатическим артритом, длительное время имели место выраженные кожные высыпания, с трудом поддающиеся терапии. На фоне лечения Флогэнзимом удалось значительно снизить экспрессию кожных проявлений через 4 месяца от начала лечения. У одного ребенка полностью исчез кожный васкулит, существующий длительное время и с трудом поддающийся терапии.

Нами было отмечено, что на фоне приема Флогэнзима у детей улучшался аппетит; вирусные заболевания протекали легче, с более низкой температурой, быстрее наступало выздоровление.

Следует отметить, что 24 пациента с ЮХА, получавших Флогэнзим, неоднократно осмотрены в катамнезе. Сроки наблюдения составили от 1 до 6 лет (1 год — один больной, 2—3 года — 6, 5 и более лет — 17 больных).

Результаты катамнестического наблюдения свидетельствуют о том, что у 6 (25%) больных наступила ремиссия; стабилизация патологического процесса имела место у 13 (54%), прогрессирующее заболевание отмечено у 5 больных.

Нозологические формы пациентов, вышедших в ремиссию, были представлены олигоартикулярным

вариантом ЮХА (5 больных) и псориатическим артритом (одна пациентка). Давность заболевания была небольшой и исчислялась 1—4 годами. Степень активности колебалась в пределах 1—2. Эти дети сейчас посещают учебные заведения, находятся на общем режиме, занимаются физкультурой и спортом. Качество жизни они сами и их родители оценивают как вполне удовлетворительное. Медикаментозной терапии никто из них не получает. У 3 детей имеются незначительные пролиферативные изменения со стороны суставов. У 4 больных редко возникают артралгии, но функциональный статус не выходит за пределы I степени функциональной недостаточности.

Как уже указывалось, стабилизация патологического процесса произошла у 13 детей. По нозологическим формам они были распределены следующим образом: ЮХА (системный) — один больной, полиартикулярный вариант ЮХА — 8, ЮХА (олигоартикулярный) — 3, псориатический артрит — один больной. Давность заболевания была более длительной и колебалась от 4 до 6 лет, однако степень активности также не превышала 1—2. Длительность стабилизации составила от 1 до 4 лет. Рецидивирование заболевания у детей этой группы наблюдалось 1—3 раза в год, при этом прогрессирования суставного синдрома не было. Согласно субъективному мнению 6 пациентов, лечение Флогэнзимом принесло им достоверное облегчение, значительно улучшив качество жизни, однако это состояние после завершения курса лечения сохранялось непродолжительное время, в силу чего они нуждались в повторном применении Флогэнзима.

У остальных 5 (21%) больных, несмотря на лечение, имело место прогрессирование патологического процесса. Эти пациенты были с более тяжелым течением заболевания. Из них 3 пациентов страдали системной формой ЮХА и 2 больных были с полиартикулярным вариантом заболевания. У этих пациентов обострения патологическо-

го процесса наблюдались 3—4 раза в год и сопровождались прогрессированием суставного синдрома, что потребовало коррекции терапии.

### Заключение

Обобщая все вышеизложенное, можно констатировать, что 6-месячное применение при ЮХА препаратов системной энзимотерапии (Вобэнзим, Флогэнзим), обладающих многогранным механизмом действия, наглядно продемонстрировало их позитивное влияние, как ближайшее, так и отдаленное, на суставной синдром. При этом, как правило, реализация терапевтического эффекта началась на 2-м месяце, максимально проявляя свой потенциал к 4-му месяцу их приема, сохраняясь в течение длительного периода. Несомненно, что лучшие результаты получены при использовании энзимов в ранние сроки заболевания.

Одновременно выявлено позитивное воздействие энзимов на общее состояние ребенка, кожные и системные проявления у больных ЮХА. Динамическое наблюдение за больными показало, что на фоне приема Вобэнзима и Флогэнзима практически у всех детей повышался аппетит, уменьшались признаки хронической интоксикации, нивелировались астеновегетативные проявления. Препараты Вобэнзим и Флогэнзим хорошо переносятся. Побочных эффектов ни у одного больного не зарегистрировано. Катамнестические данные свидетельствуют о хороших отдаленных результатах. Так, у преобладающего большинства детей нам удалось достигнуть ремиссии (25%) или стабилизации патологического процесса (54%).

Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать прием энзимов в качестве весомого компонента в комплексную терапию хронических воспалительных заболеваний суставов у детей, особенно при олигоартикулярных вариантах и ранних сроках заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2005, приложение № 6.

1. Алексеева Е.И., Баранов А.А. и др. // Педиатрия. — 2003. — Приложение № 3. С. 2 —10.
2. Cassidy J., Petty R. Textbook of Pediatric Rheumatology. — N.Y., 2001. — P. 815.
3. Кузьмина Н.Н., Никишина И.П., Салугина С.О. // Рус. мед. журнал. — 2003. — Т. 11, № 7. — С. 419 — 423.
4. Шайков А.В. // Детская ревматология. — 1995. — № 1. — С. 73 —79.
5. Шайков А.В. и др. // Детская ревматология. — 1997. — № 1. — С. 39 — 41.
6. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ЮРА. — М., 2002.
7. Шахбазян И.Е. // Руководство по детской ревматологии. — М., 2002. — С. 271 — 309.
8. Никишина И.П., Дыдыкина И.С., Комелягина Е.Г., Родионовская С.Р. // 9-й Рос. Конгресс «Человек и лекарство». — М., 2002. — С. 319 —320 .
9. Giannini E., Cassidi Y., Brewer E. // Seminars in Arthritis and Rheumatism. — 1993. — Vol. 23. — P. 36.
10. Alpigiany M.G., Gerboni M., Ister A. et al. // VIII European Pediatric Rheumatology Congress. — 2001. — P. 43.
11. Gamir M.L., Cebillos E., Campios J. // VIII European Pediatric Rheumatology Congress. — 2001. — P. 48.
12. Naarasaari J., Kautiainen H., Hakala M. // VIII European Pediatric Rheumatology Congress. — 2001. — P. 44.
13. Леман П.В. Системная энзимотерапия. MMV. — Medium Verlag Munich, 1996. P.211— 217.
14. Штаудер Г. // 2-я междунар. конф. по энзимотерапии. — М., 1996. — С. 13 —24.
15. Саввин Д.А., Лилия С.В. // Новые аспекты системной энзимотерапии. — М., 2001. — С. 130—132.
16. Ситникова О.С., Новиков Ю.В., Кисилева В.П. // Новые аспекты системной энзимотерапии. — М., 2001. — С. 135 —142.