

В. В. ФАТТАХОВ, Н. В. МАКСУМОВА, Н. И. ХАННАНОВ

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Казань

## Ферментные препараты в лечении кожных осложнений системных васкулитов

Фаттахов Василь Валиевич

д. м. н., профессор кафедры хирургии Казанской государственной медицинской академии –

филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, академик РАЕН и ЕвроАЕН

E-mail: vvfat@mail.ru

**Резюме.** Системный васкулит является сложным заболеванием с полиорганным поражением и, как правило, неблагоприятным прогнозом. Вариантами осложнений являются гнойно-воспалительные и некротические поражения кожи. В лечении этих состояний необходимо использовать гормонотерапию, противомикробные препараты, при наличии возможности плазмаферез, сосудистые препараты. Для очищения раневой поверхности и ускорения заживления язв необходимо применение ферментных препаратов, в частности Трипсина кристаллического. При наличии болевого синдрома Трипсин растворяют в новокаине.

**Ключевые слова:** системный васкулит, микроваскулярное поражение кожи, гнойно-некротические осложнения, комплексное лечение, трипсин кристаллический.

V. V. FATTAKHOV, N. V. MSKSUMOVA, N. I. KHANNANOV

Kazan state medical academy – a branch of FSBEI FVE «Russian medical academy of continuing professional education» of the Ministry of health of the Russian Federation

## Enzyme drugs in the treatment of systemic vasculitis skin complications

Vasil V. Fattakhov

MD, professor of the department of surgery of Kazan state medical academy – a branch of FSBEI FVE RMACPGE

of the Ministry of health of the Russian Federation, academic of Russian ANS and European ANS

E-mail: vvfat@mail.ru

**Summary.** Systemic vasculitis is a complex disease with multiple organ failure and, as a rule, an unfavorable prognosis. The ways of complications are purulent-inflammatory and necrotic lesions of the skin. In the treatment of these conditions, it is necessary to use hormone therapy, antimicrobial drugs, plasma exchange, if it is possible, vascular drugs. To clean the wound surface and accelerate the healing of ulcers, it is necessary to use enzyme preparations, in particular, crystalline Trypsin. In the presence of pain syndrome, Trypsin is dissolved in novocaine.

**Key words:** systemic vasculitis, microvascular affection of the skin, purulent-necrotic complications, complex treatment, crystalline Trypsin.

### Актуальность проблемы

Системные васкулиты – группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Клинические проявления васкулитов зависят от типа, размера и локализации пораженных сосудов, а также активности системного воспаления.

Большинство системных васкулитов входят в группу МКБ–XIII (системные поражения соединительной ткани) и отнесены к подгруппам M30 и M31. Пурпура Шенлейна – Геноха имеет шифр D69.0, болезнь Бехчета – M35.2, эссенциальная криоглобулинемия – D89.1, а облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) – I73.1.

### Эпидемиология

Распространенность системных васкулитов колеблется в пределах от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. Системные васкулиты входят в число относительно редких заболеваний, однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению их распространенности [1–4].

Системные васкулиты чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, могут развиваться в любом возрасте, но преимущественно в четвертом десятилетии жизни, за исключением геморрагического васкулита и болезни Кавасаки, для которых характерно преобладание больных детского и юношеского возраста. Пик заболеваемости нередко приходится на зиму и весну.

Профилактику этих заболеваний не проводят, так как этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна. Некоторые формы системных васкулитов удается четко связать с определенными причинными (или «триггерными») факторами, такими как вирус гепатита В (классический узелковый полиартериит), вирус гепатита С (эссенциальный криоглобулинемический васкулит). В этих случаях профилактические мероприятия потенциально могут быть направлены на предотвращение инфицированности определенных групп риска (вакцинация против вируса гепатита В).

К основным группам лекарственных препаратов, используемым при системных васкулитах, относятся глюкокортикоиды и цитостатики (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн). При ряде форм системных васкулитов ис-

пользуются экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез) и введение внутривенного иммуноглобулина. Пентоксифиллин применяется для лечения системных васкулитов, особенно при вазоспастическом и ишемическом синдромах, поражениях кожи и почек.

Хирургическое лечение показано при наличии критических, клинически значимых (регионарная ишемия) стенозов или окклюзий магистральных артерий при артериите Такаясу, облитерирующем тромбангите, развитии необратимых (периферическая гангрена) изменений тканей; субфарингеальном стенозе при гранулематозе Вегенера (механическая дилатация трахеи в сочетании с местным введением глюкокортикоидов).

Прогноз неблагоприятный. Узелковый полиартериит: пятилетняя выживаемость на фоне комбинированной терапии глюкокортикоидами и цитостатиками составляет до 60–80 %, наибольшее количество летальных исходов регистрируется в первый год от начала заболевания. В большинстве случаев непосредственной причиной смерти являются сердечно-сосудистые катастрофы. К неблагоприятным прогностическим факторам относят: начало заболевания в возрасте более 50 лет, поражение почек, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и развитие кардиомиопатии.

Микроскопический полиартериит: прогноз во многом зависит от степени поражения почек; пятилетняя выживаемость больных составляет 65 %, кроме того, причиной смерти являются массивные легочные кровотечения, инфекционные осложнения, связанные с проводимой терапией.

В данной статье мы рассматриваем вопросы лечения гнойно-воспалительных осложнений системного васкулита. Лечение гнойных ран является одной из наиболее актуальных проблем хирургии. Частота гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений составляет около 14 %, и этот показатель не имеет тенденции к снижению. Гнойная инфекция считается самым серьезным осложнением, как по летальности, так и по материальным затратам. Частота летальных исходов от гнойно-септических заболеваний и осложнений у стационарных больных за последние годы не имеет тенденции к снижению [5, 6].

Главный метод лечения ран – хирургическая обработка, основными компонентами которой являются иссечение нежизнеспособных тканей, активное дренирование и раннее закрытие раневой поверхности. Лечение гнойной раны должно носить активный характер и быть направлено на максимальное сокращение всех фаз раневого процесса [7]. При хирургическом лечении раны в силу различных причин не всегда удается радикально удалить все нежизнеспособные ткани. Задачи по дальнейшему очищению раны от некротизированных тканей возлагают прежде всего на препараты местного действия, которые способны в более короткие сроки купировать острый воспалительный процесс и подготовить рану к пластике или создать оптимальные условия для спонтанного заживления.

В процессе очищения раны от гнойно-некротических масс большое значение придается ферментам. При назначении ферментных препаратов вследствие их некротического и противовоспалительного действия значительно сокращается фаза гидратации. Однако недостаточная стабильность, подверженность автолизу, возможность инактивации их ингибиторами крови и тканей, быстрое выведение из организма и, кроме того, антигенность и высокая стоимость в значительной степени ограничивают практическое применение нативных ферментов в гнойной хирургии [6].

Раневой процесс, особенно в стадии воспаления, идет в условиях выраженной активации свободнорадикальных реакций, что обусловлено многими факторами, и прежде всего кислород-независимым фагоцитозом. Гиперпро-

дукция в ране активных форм кислорода, недостаточная активность эндогенных антиоксидантов нарушает сущестующий в норме баланс в сторону ускорения свободнорадикальных реакций, что является патогенетическим обоснованием применения экзогенных ингибиторов свободнорадикальных реакций в качестве препаратов, способствующих ускорению заживления раны [6]. В последние годы в литературе появились сведения, что серотонин обладает антиоксидантной активностью и может использоваться в клинике как средство, способствующее заживлению ран [8].

Также достаточно сложными в лечении являются трофические венозные язвы. Они являются наиболее частым осложнением хронической венозной недостаточности и встречаются у 2 % трудоспособного населения индустриально развитых стран. Парадоксальность ситуации заключается в том, что, несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении хронической венозной недостаточности, 2 % трофических язв в популяции являются своеобразной константой, выявляемой в результате многочисленных эпидемиологических исследований на протяжении последних 20 лет. Можно с уверенностью говорить о том, что лечение трофических язв остается важнейшей медико-социальной проблемой современного общества [9].

В настоящее время оправдал себя принцип комплексной терапии трофических язв нижних конечностей, сочетающий в себе консервативное лечение (общее и местное) и различного рода оперативные вмешательства. В качестве лечебных средств местной терапии использовались различные антисептики, нативные и иммобилизованные протеолитические ферменты и их ингибиторы [6, 10].

Протеолитические ферменты обладают мощными очищающими свойствами: лизируют нежизнеспособные ткани, способствуя быстрому их отторжению; расщепляют фибрин в межтканевых пространствах; улучшают трофику тканей. Кроме того, протеолитические ферменты оказывают противоотечное и противовоспалительное действие, очищают язву от микрофлоры, тканевого детрита, дегенерированных клеточных элементов [11–13].

О применении агентов, содержащих протеолитические ферменты, известно с давних времен. Попытки использовать желудочный сок для ускорения заживления ран относятся к VIII в. (Kokot, Novak, 1966). Goldstein (1931) указывает, что об улучшении очищения и более скором заживлении ран, инфицированных личинками мясных мух, знал французский лекарь Амбруаз Паре (XVI в.). Как показали дальнейшие исследования, это действие определялось трипсиноподобным ферментом, выделяемым личинками (Baer, 1931). Млечный сок папайи жителями тропических стран издавна используется для лечения экзем, язв, бородавок, мозолей. После открытия в XIX в. пепсина (Schwann, 1836) и трипсина (Данилевский А. П., 1863; Kuhne, 1867) эти ферменты стали применять для лечения некоторых заболеваний. Batzner (1911) лечил глицериновыми растворами трипсина туберкулез лимфатических узлов, костей и суставов. В 20-е гг. 20 в. появились сообщения об использовании трипсина для лечения гнойных ран (Payr, 1922; Schonbaner, 1922; Falb, 1923), абсцессов мягких тканей (Корабельников И. Д., 1927), эмпием плевры (Hermatmsdorfer, 1923), перитонитов и спаечных процессов в брюшной полости (Ошман А. А., 1926; Нейман В. И., 1929).

В 1920-х годах после уточнения и подтверждения белковой природы ферментов были получены кристаллические уреазы (Sumner J. B., 1926) и пепсин (Northrop J. H., 1930).

Начиная с этого времени использование ферментных препаратов стало стандартным методом лечения в различных областях медицины. Врачи получили в свои руки лекарства с ферментами животного (трипсин, химотрипсин, липаза, амилаза, пепсин, лидаза, гиалуронидаза

и др.), растительного (папаин, бромелайн) и бактериального (террилитин, коллалитин и др.) происхождения.

Местное применение ферментов. Многолетний опыт применения протеолитических ферментов, вводимых в чистом виде непосредственно в рану, показал, что такой способ лечения себя не оправдывает: активность протеаз в гнойной ране быстро и резко падает, через 15–20 мин. они теряют активность вследствие расщепления тканевыми и сывороточными ингибиторами крови. Слабое действие ферментов обусловлено еще и тем, что они наиболее «работоспособны» в нейтральной среде, а в гнойной ране, как правило, развивается стойкий ацидоз с pH ниже 7,0 (Кузин М. И., Костюченко Б. М., 1990). Кроме того, протеазы не лизируют коллаген, поэтому добиться с их помощью полного очищения раны практически невозможно, а применение коллагеназ одновременно с очищением раны повреждает раневую коагулят. Наконец, свободно помещенные в рану протеазы просто в значительном количестве «вымываются» с раневой поверхности вместе с раневым отделяемым за счет гигроскопичности стандартных перевязочных средств. Этими обстоятельствами, видимо, и объясняется то, что применение протеолитических ферментов не привело к существенному сокращению сроков лечения больных с местной гнойной инфекцией [7].

Однако безболезненное для больного и быстрое очищение гнойных ран с помощью биологически активных или химических препаратов оставалось заманчивой перспективой для хирургов и заставляло исследователей совершенствовать ферментосодержащие перевязочные средства и препараты для местного лечения гнойных ран. Уже в конце XX в. убежденные сторонники протеолитических ферментов предложили более перспективное использование протеиназ в виде проточного ферментативного некролиза, а также в виде ферментов, иммобилизованных на различных носителях [5, 6]. Но широкое внедрение результатов этих исследований сдерживалось из-за дороговизны производства фиксированных протеиназ. Применяемые сегодня фармакологические технологии позволяют выпускать относительно дешевые перевязочные средства с фиксированными на них протеолитическими ферментами. Использование же для этих средств современных медицинских материалов дает возможность значительно снизить указанные выше недостатки [9].

В настоящее время в нашей стране доступные ферментосодержащие перевязочные средства отвечают всем предъявляемым требованиям. При этом не следует думать, что они смогут заменить скальпель хирурга при радикальном хирургическом лечении гнойных заболеваний или хирургической обработке ран. При правильно проводимой базисной терапии и рациональном использовании ферментов в послеоперационный период они сократят сроки очищения раны, предотвратят хронизацию инфекционного процесса, позволят избежать выполнения повторных хирургических обработок и тем самым облегчат страдания больного.

В хирургической практике наиболее широкое применение получил фермент трипсин. Трипсин кристаллический – ферментный препарат протеолитического действия, получаемый из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Биофармацевтическая компания «Самсон-Мед» производит данный лекарственный препарат на протяжении более 40 лет.

Многолетний успешный опыт применения протеолитических ферментов описан в самых современных литературных источниках [17].

Трипсин кристаллический обладает выраженными противовоспалительными и противоотечными свойствами, способен расщеплять омертвевшие участки тканей, фибриновые образования, вязкие секреты и экссудаты. По отношению к здоровым тканям фермент неактивен

и безопасен в связи с наличием в них ингибиторов трипсина (специфических и неспецифических). Не влияет на систему гемостаза.

Основными показаниями для медицинского применения препарата являются: лечение гнойных ран и ожогов; хронические гнойные отиты, гнойные синуситы, гаймориты; острые тромбозы, острые и хронические одонтогенные остеомиелиты, воспалительно-дистрофические формы пародонтоза, острые ириды и иридоциклиты, кровоизлияния в камере глаза и отеки окологлазничных тканей после травм и операций, непроходимость слезоотводящих путей.

На практике Трипсин кристаллический применяется внутримышечно, интраплеврально, в виде аэрозолей и электрофореза, а также местно.

Наряду с Трипсином кристаллическим существуют также такие ферментные препараты, как Химотрипсин и Химопсин, которые применяют также для лечения нагноительных заболеваний органов дыхания в пульмонологии. Данные лекарственные препараты наряду с Трипсином кристаллическим представлены в портфолио биофармацевтической компании «Самсон-Мед». Трипсин кристаллический, Химотрипсин и комплексный Химопсин – лиофилизаты для инъекций, а также местного и наружного применения, выпускаются в виде лиофилизатов во флаконах и применяются для лечения гнойных ран, ожогов, пролежней, трофических язв в виде орошений, аппликаций, лечебных паст, аэрозолей.

На клиническом примере представляем результаты лечения пациентки 42 лет. Пришла на консультативный амбулаторный прием с субтотальным поражением голени и стоп обеих ног язвенно-некротическим процессом (рис. 1). Вся измененная часть кожи являла собой язвенно-некротическую поверхность с корочками и гнойным налетом. Предварительный диагноз: «хроническое заболевание вен (С6, по классификации СЕАР) с развитием обширных трофических язв». Была направлена на стационарное лечение в отделение гнойной хирургии. В ходе обследования было установлено наличие системного васкулита с поражением мелких сосудов (микроваскулярный вариант) голени и стоп. Системных изменений во внутренних органах на момент обследования выявлено не было.

**Рисунок 1. Больная Ж., 42 лет. При обращении все измененные участки кожи представляли собой гнойно-некротический очаг. После проведенного комплексного лечения язвы зажили, и остались небольшие очаги в области медиальных лодыжек, находятся под повязкой. Кожа излеченных областей тонкая, с измененным сосудистым рисунком, легко травмируемая**



В комплексное лечение включили глюкокортикоиды, антибиотики, сосудистые препараты (пентоксифиллин, флебодиа, никотиновая кислота), проведено несколько

сеансов плазмофереза. Местно сразу после поступления начали использовать повязки с Трипсином кристаллическим, растворенным в 0,25%-ном растворе новокаина. В течение 3 дней перевязки выполнялись утром и вечером из-за обильного гнойного отделяемого ран. Далее перешли на однократные перевязки. Через две недели перевели на мазь «Левомеколь». В конце месяца достигли результатов, представленных на рис. 1. Пациентку перевели на амбулаторный прием.

### Заключение

Своевременное использование ферментного препарата Трипсин кристаллический в составе комплексного лечения гнойно-некротических осложнений системного васкулита способствует раннему очищению ран, их грануляции и эпителизации. При этом повышается качество здоровья и жизни пациентов с системным заболеванием.

### Литература

1. Баранов А. А. Системные васкулиты: современные стандарты диагностики и лечения // РМЖ. 2005. № 24. С. 1577–1586.
2. Koldingsnes W., Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arth. Rheum.* 2000. Vol. 43. Pp. 2481–2487.
3. Watts R. A., Lane S. E., Bentham G., Scott D. G. I. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United. *Arth. Rheum.* 2000. Vol. 43. Pp. 414–419.
4. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome a French urban population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arth. Rheum.* 2004. Vol. 51. Pp. 92–99.
5. Гостищев В. К., Ханин А. Г., Рыльцев В. В., Филатов В. Н., Ханин И. А. Новые лечебные повязки с протеолитической, гормональной и антиоксидантной активностью // Российский медицинский журнал. 1997. № 5. С. 21–24.
6. Толстых М. П. Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 42 с.

7. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция. М., 1981. 630 с.
8. Будневский С. В. Новые раневые покрытия, содержащие серотонин и трипсин, в лечении экспериментальных гнойных ран (экспериментальное исследование). М., 2006. 24 с.
9. Савельев В. С., Гологорский В. А., Кириенко А. И. и др. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 664 с.
10. Дуванский В. А. Фотодинамическая терапия и «НО-терапия» в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозного генеза // Лазерная медицина. 2004. Т. 8 (1–2). С. 5–8.
11. Полиферментные препараты в гнойной хирургии: Методические рекомендации / Под ред. чл.-корр. РАМН Н. А. Ефименко. М., 2005. 32 с. ISBN 594542-161-8.
12. Антипов И. Г. Импульсная магнитотерапия в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозного генеза в амбулаторной практике. М., 2005. 22 с.
13. Ефименко Н. А., Лысенко М. В., Стернин Ю. И., Ножкилов А. А., Кнорринг Г. Ю. Протеолитические ферменты в хирургии: исторические аспекты и современные представления о применении // РМЖ. 2011. № 5. С. 368–372.
14. Волков Е. А., Бутова В. Г., Позднякова Т. И., Дзугаева И. И. Клинические рекомендации (протокол лечения) при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите // Российский стоматологический журнал. 2014. № 5. С. 35–49.
15. Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Крутиков М. Г., Тюрников Ю. И., Богданов С. Б. Клинические рекомендации. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов. 20 с.
16. Chandanwale A., Langade D., Sonawane D., Gavai P. A Randomized, Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Tolerability of Trypsin: Chymotrypsin as Compared to Serratiopeptidase and Trypsin: Bromelain: Rutoside in Wound Management. *Original Research Advances in Therapy.* January 2017. Vol. 34. Issue 1. Pp. 180–198. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-016-0444-0/>
17. Преферанская Н. Г. Ферментные препараты для местного и наружного применения // Современная медицина. 2017. № 1 (5). С. 25–27.