

СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. В работе представлены результаты исследования эффективности и безопасности использования системной энзимотерапии препаратом Вобэнзим в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. Установлено, что включение в комплексную базисную терапию тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмы системной энзимотерапии Вобэнзима сопровождается улучшением параметров функционального состояния бронхов, уменьшением циркулирующих иммунных комплексов, устойчивому нарастанию уровня кортизола. Полученные данные убеждают в безопасности включения препарата системной энзимотерапии в комплексное лечение больных тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой, повышении эффективности базисной терапии, улучшении контроля над течением заболевания, позволяют выработать показания к назначению Вобэнзима больным тяжелой бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, системная энзимотерапия, вобэнзим, гормонозависимость

SYSTEMIC ENZYME THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Churyukina E.V., Sizyakina L.P.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. The present paper presents the results of the study concerning effectiveness and safety of systemic enzyme Wobenzym therapy in complex treatment of patients with severe hormone-dependent bronchial asthma. Inclusion of systemic Wobenzym therapy in the complex basic treatment of severe hormone-dependent bronchial asthma was found to be accompanied by improving functional parameters state of bronchi, reduction of circulating immune complexes, stable increase in cortisol levels. The results presume safety of systemic enzyme-based therapy applied for combined treatment in the patients with severe hormone-dependent bronchial asthma, improved effectiveness of basic therapy with better management of the disease, thus suggesting indications for Wobenzym administration in the patients with severe bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, systemic enzyme therapy, Wobenzym, hormone-dependence

Адрес для переписки:

Чурюкина Элла Витальевна
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
Тел.: 8 (918) 553-18-77.
E-mail: echuryukina@mail.ru

Address for correspondence:

Churyukina Ella V.
Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29.
Phone: 7 (918) 553-18-77.
Fax: 7 (863) 201-43-90.
E-mail: echuryukina@mail.ru

Образец цитирования:

Э.В. Чурюкина, Л.П. Сизякина «Системная энзимотерапия в комплексном лечении больных тяжелой бронхиальной астмой» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 2. С. 323-332.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-323-332
© Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П., 2019

For citation:

E.V. Churyukina, L.P. Sizyakina "Systemic enzyme therapy in complex treatment of patients with severe bronchial asthma", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 2, pp. 323-332.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-323-332

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-323-332

Введение

Препараты системной энзимотерапии (СЭТ) представляют собой целенаправленно составленную смесь пероральных ферментов растительного и животного происхождения и обладают, наряду с местным, широким спектром общих воздействий на организм [12, 17]. Метод системной энзимотерапии основан на кооперативном терапевтическом воздействии целенаправленно составленных смесей гидролитических ферментов растительного и природного происхождения. В отличие от традиционной общей ферментной терапии действие системных ферментов не ограничивается тонким кишечником, а предполагает протеолитическую активность в крови и лимфе и тем самым влияние на целый ряд жизненно важных процессов [11, 15, 16, 20, 25]. В биохимических процессах энзимы, выступая в роли катализаторов, являются триггерами химических реакций [22], которые без их участия не развивались бы вообще или протекали бы медленно.

Учитывая, что бронхиальная астма — это иммунозависимое заболевание [7, 8, 10, 14], патогенетической основой которого является хроническое воспаление [3, 4, 7, 14], весьма интересным является изучение действия энзимов на течение данного патологического процесса и их влияния на иммунную систему больных с тяжелым течением БА.

Наличие противовоспалительного, фибринолитического, противоотечного, иммуномодулирующего свойств, а также доказанного влияния на систему гомеостаза [11, 15, 16, 22, 25, 26] препарата системной энзимотерапии «Вобэнзим» определило его использование в данной работе с целью повышения эффективности комплексного лечения больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность использования системной энзимотерапии вобэнзимом в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения.

Материалы и методы

Работу выполняли на базе кафедры клинической иммунологии и аллергологии Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ), научно-практического комплекса НУПК «Клиническая иммунология» РостГМУ, аллергологического отделения ГУЗ «Областная больница № 2» (г. Ростов-на-Дону).

В исследовании приняли участие 55 пациентов, страдающих тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой, в возрасте от 18 до 55 лет. Все пациенты получали стандартную терапию: базисную (ИГКС в высоких дозах и β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА), пероральные стероиды в дозе 15–20 мг/сут в пересчете на пред-

низолон) [6] и симптоматическую (β_2 -агонисты короткого действия, метилксантины, отхаркивающие). Больные были разделены на две группы: контрольная группа — 35 пациентов, получавшие только стандартную терапию, и группа, с оптимизацией стандартного лечения препаратом системной энзимотерапии — вобэнзимом по схеме: 5 драже внутрь не менее чем за 30 минут до еды, не разжевывая, запивая водой (200 мл) три раза в день [13, 15, 16, 19] — 20 больных. Пациенты обеих групп имели сопутствующие заболевания ЖКТ (гастрит, гастродуоденит, колит).

Результаты оценивали по динамике клинико-функционального, аллергологического, иммунологического обследования.

Всем пациентам проводилась спирометрия, с исследованием объема форсированного выдоха (ОФВ₁), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированных экспираторных потоков на уровне крупных, средних, мелких бронхов (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) в виде процента от должных величин; с использованием аппарата SPIROSFT-3000 (Fukuda Denshi Co., Ltd., Япония). Для мониторинга течения астмы в течение всего периода наблюдения больные ежедневно заполняли дневники индивидуального наблюдения, а также регистрировали показатели пикфлоуметрии (максимальная скорость выдоха утренняя и вечерняя (PEFy/v)) (Mini-Wright peak flow meter, Clement Clarke International, Эдинбург, Великобритания, Ferraris medical is a FERRARIS Group Company). Пикфлоуметрия проводилась дважды в сутки (утром и вечером) [18, 19]. Степень выраженности симптомов оценивалась пациентами по 5-балльной шкале (Gina 2002) (0 — отсутствие симптомов; 1 — легкая степень проявления; 2, 3 — умеренная; 4, 5 — выраженная). Исследуемым больным бронхиальной астмой проводилась бронхоскопия (ФТБС) санационная и диагностическая со взятием бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Бронхоальвеолярный лаваж проводили во время бронхоскопии под местной анестезией фиброскопом с соблюдением следующих условий: температура вводимого физиологического раствора 37 °С, pH 7–7,3, силиконизированные пробирки, хранение полученной жидкости БАЛ в ледяной бане (не более 1 часа) [2]. Жидкость БАЛ направлялась в цитологическую лабораторию. ФТБС проводили в исходном состоянии и через 6, 12 месяцев с использованием бронхоскопа OLYMPUSBFTYPE (Япония). На проведение трехкратной бронхоскопии имелось информированное согласие больных.

У всех исследуемых больных оценивали гормональный статус (определяли уровень кортизола в сыворотке крови). Исследование проводили микропланшетным фотометром для иммуноферментного анализа Stattax 2100 в исходном состоянии, через 14 суток и через 6 месяцев.

Для получения назальных смывов применяли следующую методику: стерильным зондом проводили забор содержимого верхних отделов среднего носового хода и полученный материал смывали в пробирку стерильным физиологическим раствором объемом 0,5 мл (модифицированный метод получения «назофарингиальных смывов», рекомендованный приказом Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 117) [2].

Аллергологическое обследование включало в себя сбор общеклинического и аллергологического анамнеза, определение уровня IgE общего в сыворотке крови.

В работе был использован комплекс иммунологических методов, характеризующих состояние основных звеньев иммунной системы. Оценка иммунного статуса проводилась согласно методическим рекомендациям [9] и включала определение путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD95^+$ с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент», НИИ иммунологии МЗ РФ по методу А.В. Филатова и соавт., 1990) на цитометре Coulter XL; содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли по Манчини, (1965); уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли по Гриневич Ю.А., (1981), интенсивность кислородзависимого метаболизма в НСТ-тесте (Пинегин Б.В., 1989). Оценивалось количество Th_1 , Th_2 методом проточной лазерной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к внутриклеточным цитокинам ($IFN\gamma$, IL-4) и одновременным фенотипированием клеток [5, 18]. Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови и назальных смывах определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа реактивами CytImmune Sciences (США) (IL-2, IL-4) и наборами ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) ($IFN\gamma$).

Содержание общего IgE определяли иммуноферментным методом с использованием «IgE-ИФА-Бест-стрип» производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Математическую обработку полученных данных проводили на ПК Microsoft Windows XP professional, используя программу Microsoft Excel, Open. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [1].

Результаты

На фоне проводимого курса системной энзимотерапии вобэнзимом у 4 (20%) больных на 3-4 день терапии отмечалось кратковременное (2-3 дня) ухудшение состояния, заключающееся в учащении приступов удушья, кашля. Возможно, это было связано с так называемым «феноменом запоздания проявления лечебного эффекта или временного обострения клинических прояв-

лений в ранние сроки терапии» вобэнзимом [12, 21, 23]. Остальные наблюдавшиеся больные хорошо переносили лечение препаратом, осложнений со стороны клинического течения заболевания, отмечено не было. Побочные эффекты в виде кратковременных диспептических явлений, урчания в животе отмечалось у двух больных (10%). У одной больной (5%) с сопутствующим хроническим колитом, страдающей запорами отмечалась нормализация стула после трех недель приема вобэнзима. После проведенного курса энзимотерапии отмечалось значительное улучшение самочувствия больных, течения заболевания. Катамнестическое наблюдение позволило выявить, что у 3 больных (15%) наблюдаемых в опытной группе с периода включения в исследование не отмечалось обострений в течение 12 месяцев. У 15 (75%) больных за годовой период наблюдения обострения отмечались, но более редкие (до 2-3 раз в год), легко купировались, не требовали стационарного лечения (больные были госпитализированы в плановом порядке для повторного комплексного обследования в конце периода наблюдения). У 2 больных (10%) отмечались госпитализации в связи с обострением в течение 12 месяцев наблюдения, однако они были выписаны на 15-е сутки пребывания в стационаре, что существенно сократило срок лечения.

Анализ результатов проведенной терапии во всех группах показал: у пациентов первой (контрольной) группы через 12 месяцев наблюдения отмечалась тенденция к улучшению контроля тяжелой БА, хотя существенных изменений в течении заболевания в целом не обнаружено (табл. 1). В то время как курсы системной энзимотерапии в комплексном лечении больных тяжелой гормонозависимой БА, создавая условия для лучшего контроля заболевания, способствуют позитивной динамике течения болезни (табл. 1).

Применение стандартной базисной терапии у больных контрольной группы тяжелой гормонозависимой БА не изменило частоту и тяжесть интеркуррентных инфекций (у 100% обследуемых больных), что требовало проведения антибактериальной, противовирусной, противогрибковой терапии. В то время как курсы системной энзимотерапии дали положительные клинические результаты, которые выражались в достоверном снижении количества эпизодов ОРВИ в год ($10,36 \pm 1,73$ — до лечения, $7,61 \pm 0,88$ — на фоне лечения вобэнзимом), смягчении клинических проявлений острой вирусной инфекции, сокращении продолжительности бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ ($10,05 \pm 1,65$ — до лечения, $8,22 \pm 1,66$ — на фоне лечения вобэнзимом), уменьшении частоты осложнений ($18,5 \pm 3,2\%$ — до лечения, $15,87 \pm 2,22\%$ — на фоне лечения вобэнзимом), уменьшении очагов хронической инфекции (100% — до лечения, 71,4% — на фоне

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОЗАВИСИМОЙ БА У ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SEVERE HORMONE-DEPENDENT ASTHMA PATIENTS OF TWO GROUPS AFTER TREATMENT

Показатель Indicator	До лечения Before treatment	Контрольная группа Control group (n = 35)	Вобэнзим группа Wobenzym group (n = 20)
Число обострений БА в год Number of exacerbations of asthma per year	4,60±0,24	4,03±0,74	3,63±0,43*
Число госпитализаций в год Number of hospitalizations per year	2,64±0,13	2,58±0,39	2,01±0,25*
Число дней госпитализаций Number of days of hospitalization	23,20±1,01	22,45±1,15*	14,55±1,45*
Число вызовов СМП в год Number of calls emergency medical care in the year	7,81±2,10	6,94±2,17*	4,44±2,62*
Число курсов увеличения дозы системных ГКСГ в год Number of courses increasing the dose of oral corticosteroids per year	2,68±0,15	2,56±0,42*	0,43±0,19*

Примечание. * – статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Note. *, statistically significant differences ($p < 0.05$) compared to the control group.

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРУ ЭНДОБРОНХИТОВ ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ФТБС (%)

TABLE 2. EFFECT OF DIFFERENT THERAPY REGIMENS ON THE STRUCTURE OF ENDOBRONCHITIS PATIENTS OF TWO GROUPS ACCORDING TO THE RESULTS OF BRONCHOSCOPY (%)

Группы Groups		Катаральный Catarrhal (%)	Слизистый Mucous (%)	Слизисто- гнойный Mucopurulent (%)	Атрофический Atrophic (%)	Не обнаружен Not found (%)
Контрольная группа Control group	До Before	14 (40,0%)	11 (31,4%)	10 (28,6%)	0	0
	После After	7 (20,0%)	10 (28,6%)	16 (45,7%)	2 (5,7%)	0
Вобэнзим Wobenzym	До Before	9 (45,0%)	7 (35,0%)	4 (20,0%)	0	0
	После After	14 (70,0%)	4 (20,0%)	2 (10,0%)	0	0

лечения вобэнзимом). Снижение частоты эпизодов инфекции, как следствие проведенной системной энзимотерапии, отразилось и на частоте применения антибиотикотерапии в период обострения интеркуррентных инфекций, что проявилось снижением числа лиц с дисбактериозом (16,0% – до лечения, 2,85% – после энзимотерапии вобэнзимом), что можно объяснить усилением вобэнзимом действия эубиотиков при коррекции дисбактериоза.

Отмечена положительная динамика клинических проявлений тяжелой БА у пациентов, получивших системную энзимотерапию: 4,8±0,2 – до лечения, 2,6±0,9 баллов – на фоне лечения вобэнзимом; контрольная группа – 4,7±0,9 до ле-

чения, 3,9±0,8 – после лечения; ночные симптомы 3,2±0,4 – до лечения, 2,0±0,7 – на фоне лечения вобэнзимом; контрольная группа 3,2±0,8 – до лечения, 3,0±0,5 – после лечения. Аналогичная тенденция прослеживалась и в изменении потребности в β_2 -агонистах короткого действия.

Анализ показателей функционального состояния бронхов в процессе стандартного базисного лечения больных тяжелой гормонозависимой БА, а также на фоне терапии вобэнзимом выявил улучшение бронхиальной проходимости (пиковая скорость выдоха (ПСВ) возросла у пациентов на фоне лечения вобэнзимом до 70,1±2,2%, кон-

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРУ ЭНДОБРОНХИТОВ ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ФТБС (%)

TABLE 3. EFFECT OF DIFFERENT THERAPY REGIMENS ON THE STRUCTURE OF ENDOBRONCHITIS PATIENTS OF TWO GROUPS ACCORDING TO THE RESULTS OF BRONCHOSCOPY (%)

Группы Groups		Катаральный Catarrhal (%)	Слизистый Mucous (%)	Слизисто- гнойный Mucopurulent (%)	Атрофический Atrophic (%)	Не обнаружен Not found (%)
Контрольная группа Control group	До Before	14 (40,0%)	11 (31,4%)	10 (28,6%)	0	0
	После After	7 (20,0%)	10 (28,6%)	16 (45,7%)	2 (5,7%)	0
Вобэнзим Wobenzym	До Before	9 (45,0%)	7 (35,0%)	4 (20,0%)	0	0
	После After	14 (70,0%)	4 (20,0%)	2 (10,0%)	0	0

трольная — до $56,9 \pm 4,0\%$; ЖЕЛ — до $88,7 \pm 2,4\%$, $68,7 \pm 2,4\%$ соответственно).

Благодаря проведению системной энзимотерапии, у части пациентов стало возможным снизить дозу системных глюкокортикоидов, причем у некоторых из этого числа — отказаться от приема системных ГКСГ и перейти на базисную терапию ИГКС в высоких дозах (табл. 2). В то время как у больных контрольной группы, несмотря на адекватный подход к ведению данного контингента больных, снизить дозу пероральных глюкокортикоидов не удалось ни одному больному (табл. 2).

Анализ динамики бронхоскопических данных и цитоморфологии бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) больных тяжелой гормонозависимой БА, получавших СЭТ, в сравнении с больными контрольной группы выявил снижение выраженности воспалительного процесса, что проявилось положительной динамикой бронхоскопической картины: уменьшение доли слизисто-гнойных эндобронхитов и степени выраженности катарального эндобронхита (табл. 3), а также данными цитологического исследования БАЛЖ (табл. 3) (уменьшение цитологических признаков воспаления в группе вобэнзима: значительное снижение общего количества клеток ($0,55 \pm 0,22 \times 10^6/\text{мл}$) и, в частности, нейтрофилов в бронхоальвеолярном пространстве ($31,8 \pm 10,4\%$)). В то время как у больных контрольной группы позитивных изменений выявлено не было (клеточность лаважа: $0,66 \pm 0,13 \times 10^6/\text{мл}$ — после лечения, $0,71 \pm 0,22 \times 10^6/\text{мл}$ — исходно; нейтрофилы: $43,6 \pm 10,4\%$ — после лечения, $46,4 \pm 11,5\%$ — исходно).

При проведении анализа динамики уровня кортизола в сыворотке крови больных исследуемых групп было выявлено, что у пациентов контрольной группы отмечалось значительное снижение

($33,81 \pm 11,79$ нмоль/л) к концу периода наблюдения и так исходно низкого ($68,78 \pm 12,67$ нмоль/л) показателя. В то время как у больных группы на фоне проведения системной энзимотерапии вобэнзимом — стабильная тенденция к улучшению показателей кортизола к концу периода наблюдения ($150,56 \pm 20,64$ нмоль/л).

Анализ данных иммунологического обследования пациентов двух групп позволил определить наиболее значимые изменения, характерные для состояния иммунной системы в зависимости от проводимой терапии.

Динамические изменения показателей клеточного звена иммунной системы контрольной группы больных тяжелой гормонозависимой БА за 12 месяцев наблюдения характеризуются монотонностью (табл. 4). В то время как у больных, получавших системную энзимотерапию, выявлено увеличение популяции зрелых лимфоцитов, экспрессирующих на мембране $\text{CD}3^+$ антиген ($69,6 \pm 2,8\%$ — вобэнзим); достоверное повышение содержания лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью ($40,6 \pm 3,2\%$ — вобэнзим). В отношении клеток, экспрессирующих $\text{CD}25^+$ антиген (рецептор к IL-2) у пациентов контрольной группы и в группе вобэнзима — не отмечалось выраженных изменений. В то же время отмечалось достоверное уменьшение числа $\text{CD}95^+$ лимфоцитов (рецепторов маркирующих готовность к апоптозу): вобэнзим — $2,6 \pm 0,7\%$ (табл. 4). При этом в контрольной группе данный параметр иммунного статуса по-прежнему оставался повышенным ($6,2 \pm 0,5\%$).

Анализ динамики цитокинового статуса у исследуемых больных обнаружил снижение повышенных фоновых значений IL-2, IL-4, IFN γ в сыворотке крови и назальных смывах у пациентов, получивших системную энзимотерапию вобэнзимом через 2 недели (как следствие проведенной в период обострения усиленной противо-

ТАБЛИЦА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ ДВУХ ГРУПП (КОНТРОЛЬНОЙ (К), n = 35 И ПОЛУЧАВШИХ ВОБЭНЗИМ (В), n = 20) ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОЗАВИСИМОЙ БА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 4. COMPARATIVE DYNAMICS INDICATORS OF CELLULAR LINK OF IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS OF TWO GROUPS (CONTROL (K), n = 35 AND TREATED WITH WOBENZYM (B), n = 20) OF THE SEVERE HORMONE-DEPENDENT ASTHMAFTER TREATMENT

Показатель Indicator	Группы Groups	Исходно Initially	Через 14 дней After 14 days	Через 6 месяцев After 6 months	Через 12 месяцев After 12 months
CD3 ⁺ , %	К	55,7±3,20	53,4±2,40	52,3±2,70	***50,7±3,10**
	В	53,5±4,20	54,2±3,10	68,4±2,70*	***69,6±2,80*
CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /л	К	1,16±0,12	1,12±0,11	1,09±0,14	1,06±0,15**
	В	1,11±0,16	1,13±0,21	1,19±0,19*	1,21±0,18*
CD4 ⁺ , %	К	32,6±4,10	32,5±4,00	33,2±3,80	***32,8±3,20
	В	32,9±2,40	36,6±2,60	42,2±2,10*	***40,6±3,20*
CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л	К	0,68±0,06	0,68±0,07	0,69±0,04	0,68±0,05
	В	0,69±0,09	0,71±0,06	0,73±0,07*	0,71±0,05*
CD8 ⁺ , %	К	26,1±1,30	26,6±1,80	27,1±1,50	***26,7±1,10
	В	26,6±2,20	25,9±3,10	22,8±3,20	***23,3±2,70
CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л	К	0,54±0,05	0,55±0,06	0,56±0,06	***0,56±0,04
	В	0,56±0,08	0,54±0,07	0,39±0,06	***0,40±0,05*
CD16 ⁺ , %	К	8,3±1,20	7,9±1,40	6,40±2,10**	***6,31±1,30**
	В	8,1±1,30	8,8±1,40	11,88±2,00*	***12,22±2,10*
CD16 ⁺ , × 10 ⁹ /л	К	0,17±0,01	0,16±0,04	0,13±0,03**	***0,13±0,02**
	В	0,17±0,03	0,18±0,04	0,29±0,06*	***0,30±0,04*
CD25 ⁺ , %	К	2,6±0,70	3,1±0,50	3,4±0,80**	***3,8±0,40**
	В	2,6±0,80	2,6±0,70	2,8±0,60	***2,7±0,50
CD25 ⁺ , × 10 ⁹ /л	К	0,05±0,02	0,06±0,02	0,07±0,03	***0,08±0,02**
	В	0,05±0,02	0,05±0,02	0,05±0,03	***0,05±0,02
CD95 ⁺ , %	К	5,3±0,80	5,5±0,80	6,0±0,90**	***6,2±0,50**
	В	5,6±0,80	3,6±0,40	2,8±0,60*	***2,6±0,70*
CD95 ⁺ , × 10 ⁹ /л	К	0,11±0,01	0,11±0,02	0,12±0,07	***0,13±0,06**
	В	0,11±0,03	0,07±0,02	0,05±0,03*	***0,04±0,02*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	К	1,25±0,42	1,24±0,65	1,23±0,58	***1,25±0,27
	В	1,24±0,40	1,41±0,90	1,85±0,50*	***1,74±0,40*
Th ₁ , %	К	11,03±1,62	11,59±1,46	11,36±2,04	***10,71±1,89**
	В	10,01±1,75	11,96±1,65	13,54±2,04*	***14,43±1,71*
Th ₂ , %	К	16,98±2,11	15,09±2,05	17,08±2,22	***17,02±2,53
	В	17,02±2,24	17,02±2,28	14,09±2,01*	***12,05±2,05*

Примечание. * – статистически достоверное различие показателей до и после лечения вобэнзимом при $p < 0,05$; ** – статистически достоверное различие показателей в начале и в конце периода наблюдения в контрольной группе при $p < 0,05$; *** – статистически достоверные различия показателей после проведенного лечения между контрольной группой и группой получавших вобэнзим при $p < 0,05$.

Note. *, statistically significant difference of indicators before and after treatment with Wobenzym at $p < 0.05$; **, statistically significant difference of indicators at the beginning and end of the observation period in the control group at $p < 0.05$; ***, statistically significant differences in the rate after treatment between the control group and the group receiving Wobenzym at $p < 0.05$.

воспалительной терапии ГКСТ). При этом изменения носили следующий характер: уровень IL-2 имел тенденцию к снижению (в 1,7 раза) в сы-

воротке крови и увеличению в назальных смывах (в 2,3 раза), тенденцию к повышению уровня IFN γ в сыворотке крови (до 6,96±1,02 пг/мл)

и назальных смывах (до $8,88 \pm 3,24$ пг/мл), а также снижение IL-4 в сыворотке крови (в 1,7 раз) и в назальных смывах (в 2 раза) (табл. 5).

Сопоставительный анализ динамики показателей гуморального звена у исследуемых больных выявил: снижение у пациентов, получивших системную энзимотерапию изначально повышенного уровня содержания CD20⁺ лимфоцитов (вобэнзим – до $8,36 \pm 0,44\%$). В то же время в группе получавших вобэнзим наблюдалось статистически достоверное снижение IgG ($10,88 \pm 1,72$ г/л), IgA ($1,40 \pm 0,17$ г/л) и IgE общего в сыворотке крови ($70,8 \pm 17,2$ г/л), а уровень IgM существенных изменений не претерпел (табл. 6). Обращало внимание достоверное снижение ЦИК, при этом была обнаружена интересная особенность: через 2 недели после начала энзимотерапии отмечалось резкое увеличение данного показателя в сыворотке крови ($160,69 \pm 46,4$ у. е., до лечения – $129,8 \pm 32,7$ у. е.), а после окончания курса энзимотерапии – достоверное и значительное его снижение ($62,4 \pm 12,4$ у. е.) (что может быть объяс-

нено способностью системных энзимов расщеплять не только циркулирующие в крови ИК, но и фиксированные в тканях [22, 25]. Анализ динамики показателей гуморального звена иммунной системы у больных контрольной группы не выявил значимых изменений (табл. 6).

Анализ динамики параметров фагоцитарного звена у больных контрольной группы не выявил каких-либо позитивных изменений, в то время как в группе с СЭТ отмечались достоверные изменения стимулированного кислородзависимого метаболизма по сравнению с исходными показателями, что подтверждается достоверным повышением коэффициента стимуляции (на фоне вобэнзима: $1,46 \pm 0,29$ – до лечения, $1,87 \pm 0,26$ – после лечения) (табл. 7).

Обсуждение

Положительная динамика бронхоскопической картины и данных цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа у больных тяжелой гормонозависимой БА после проведе-

ТАБЛИЦА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И НАЗАЛЬНЫХ СМЫВАХ У БОЛЬНЫХ ДВУХ ГРУПП (КОНТРОЛЬНОЙ (К), n = 35 И ПОЛУЧАВШИХ ВОБЭНЗИМ (В), n = 20) ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОЗАВИСИМОЙ БА ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 5. COMPARATIVE DYNAMICS INDICATORS OF CYTOKINE STATUS IN THE SERUM AND NASAL SWABS IN PATIENTS OF BOTH GROUPS (CONTROL (K), n = 35 AND TREATED WITH WOBENZYM (B), n = 20) SEVERE HORMONE-DEPENDENT ASTHMA BEFORE AND AFTER TREATMENT

Показатель Indicator	Группы Groups	До лечения Before treatment	Через 14 дней After 14 days	Через 6 месяцев After 6 months	Через 12 месяцев After 12 months
IL-2 в сыворотке, пг/мл IL-2 in serum, pg/ml	К	12,15±2,05	7,04±2,11	8,24±1,98**	8,99±2,12**
	В	12,17±2,81	7,78±1,05*	8,36±1,96*	7,04±2,21*
IL-2 в назальных смывах, пг/мл IL-2 in nasal swabs, pg/ml	К	2,42±1,15	2,02±1,23	***1,88±1,46**	***2,11±1,19
	В	2,66±1,17	2,01±0,99	***5,06±2,34*	***6,15±2,10*
IL-4 в сыворотке, пг/мл IL-4 in serum, pg/ml	К	105,24±28,90	88,7±21,46	104,85±23,44	***111,31±26,31
	В	113,81±36,35	103,7±22,1	99,2±10,9*	67,88±8,70*
IL-4 в назальных смывах, пг/мл IL-4 in nasal swabs, pg/ml	К	158,21±35,73	123,66±28,56**	***148,9±31,04	***164,48±36,32
	В	160,33±38,17	129,77±26,44	***102,34±19,15*	***74,26±26,64*
IFN γ в сыворотке, пг/мл IFN γ in serum, pg/ml	К	20,92±4,73	4,15±2,71**	5,982±2,48**	***4,47±2,12**
	В	20,34±5,66	3,08±0,84*	5,72±1,08*	***6,96±1,02*
IFN γ в назальных смывах, пг/мл IFN γ in nasal swabs, pg/ml	К	16,02±4,04	8,43±3,96**	7,66±3,12**	***6,98±2,92**
	В	15,89±4,33	7,79±2,51*	7,69±3,44*	***8,88±3,24*

Примечание.* – статистически достоверное различие показателей до и после лечения вобэнзимом при $p < 0,05$; ** – статистически достоверное различие показателей в начале, через 14 дней, 6 месяцев и в конце периода наблюдения в контрольной группе при $p < 0,05$; *** – статистически достоверные различия показателей после проведенного лечения между контрольной группой и группой получавших вобэнзим при $p < 0,05$.

Note. *, statistically significant difference of indicators before and after treatment with Wobenzym at $p < 0.05$; **, statistically significant difference indicators at the beginning, after 14 days, 6 months and at the end of the observation period in the control group at $p < 0.05$; ***, statistically significant differences in the rate after treatment between the control group and the group receiving Wobenzym at $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА У БОЛЬНЫХ ДВУХ ГРУПП (КОНТРОЛЬНОЙ (К), n = 35 И ПОЛУЧАВШИХ ВОБЭНЗИМ (В), n = 20) ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОЗАВИСИМОЙ БА ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 6. COMPARATIVE DYNAMICS OF INDICES OF HUMORAL PATIENTS OF BOTH GROUPS (CONTROL (K), n = 35 AND TREATED WITH WOBENZYM (B), n = 20) SEVERE HORMONE-DEPENDENT ASTHMA BEFORE AND AFTER TREATMENT

Показатель Indicator		Исходно Initially	Через 14 дней After 14 days	Через 6 месяцев After 6 months	Через 12 месяцев After 12 months
Группы Groups					
CD20 ⁺ , %	К	10,24±0,83	10,70±0,46	***11,20±0,97**	***12,01±0,36**
	В	10,88±0,96	9,97±0,83	***8,48±0,72*	***8,36±0,44*
CD20 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD20 ⁺ , × 10 ⁹ /l	К	0,33±0,04	0,35±0,06	***0,36±0,06	***0,39±0,05**
	В	0,36±0,90	0,32±0,71	***0,28±0,84*	***0,27±0,58*
IgA, г/л IgA, g/l	К	2,89±0,32	2,97±0,45	***2,88±0,32	***3,05±1,28**
	В	2,78±0,42	2,12±0,68	***1,42±0,32*	***1,40±0,17*
IgM, г/л IgM, g/l	К	1,70±0,32	1,78±0,45	***1,73±0,91	***1,76±0,88
	В	1,68±0,41	1,59±0,63	***1,47±0,56	***1,32±0,78
IgG, г/л IgG, g/l	К	13,05±3,42	13,12±2,92	***13,26±3,45	***13,87±3,26
	В	13,32±4,36	12,96±4,04	***11,65±3,45*	***10,88±1,72*
IgE общ., нг/л Total IgE, ng/l	К	295,8±63,2	***286,4±59,6	***303,9±62,4	***310,4±46,9**
	В	304,2±81,3	***158,6±50,5*	***99,6±20,4*	***70,8±17,2*
ЦИК, у. е. CIC, c. u.	К	130,2±21,8	***120,9±19,7**	***126,3±24,6	***132,4±30,6
	В	129,8±32,7	***160,69±46,4*	***66,3±17,7*	***62,4±12,4*

Примечание. См. примечание к таблице 5.

Note. As for Table 5.

ТАБЛИЦА 7. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙТРОФИЛЬНОГО ЗВЕНА У БОЛЬНЫХ ДВУХ ГРУПП (КОНТРОЛЬНОЙ (К), n = 35 И ПОЛУЧАВШИХ ВОБЭНЗИМ (В), n = 20) ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОЗАВИСИМОЙ БА ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 7. COMPARATIVE DYNAMICS OF INDICES OF NEUTROPHIL LEVEL IN PATIENTS OF BOTH GROUPS (CONTROL (K), n = 35 AND TREATED WITH WOBENZYM (B), n = 20) SEVERE HORMONE-DEPENDENT ASTHMA BEFORE AND AFTER TREATMENT

Показатель Indicator		Исходно Initially	Через 14 дней After 14 days	Через 6 месяцев After 6 months	Через 12 месяцев After 12 months
Группы Groups					
НСТ спонт. NBT spontaneous	К	118,0±7,3	122,1±8,4	***129,3±6,2**	***119,6±8,3
	В	124,8±9,8	118,7±6,6	***110,3±7,3*	***107,4±9,2*
НСТ стим. NBT stimulated	К	175,4±22,3	168,6±19,2**	***181,4±20,1	***172,3±27,9
	В	182,7±15,9	179,6±16,4	***202,6±21,2*	***200,1±21,8*
К стим. Coefficient of stimulation	К	1,48±0,21	***1,37±0,27**	***1,40±0,23	***1,44±0,29
	В	1,46±0,29	***1,52±0,18	***1,83±0,21*	***1,87±0,26*

Примечание. См. примечание к таблице 5.

Note. As for Table 5.

ния курса системной энзимотерапии вобэнзимом на фоне стандартной базисной терапии подтвердила противовоспалительный эффект данной группы препаратов.

Полученные результаты дают основание сделать вывод, что включение вобэнзима в ком-

плексную терапию больных тяжелой гормонозависимой БА с сопутствующим синдромом ВИН приводит к позитивным клинико-функциональным и иммунологическим сдвигам в течении основного заболевания. Проведение системной энзимотерапии вобэнзимом, на фоне стандартного

базисного лечения (пероральные ГКСГ, ИГКС, β_2 -агонисты длительного действия), значительно улучшило клинические показатели и показатели функционального состояния бронхов, что у ряда больных дало возможность контролировать течение тяжелой гормонозависимой БА на более низких поддерживающих дозах пероральных ГКСГ, двух пациентов перевести на ИГКС, у всех больных снизить потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Достигнутый контроль над течением заболевания сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Системная энзимотерапия вобэнзимом способствовала устойчивому нарастанию уровня кортизола, что свидетельствует о восстановлении у данных пациентов функции коры надпочечников в периоде реконвалесценции [12, 24].

Применение вобэнзима сопровождалось позитивной динамикой инфекционного синдрома в сочетании с уменьшением воспалительного процесса в бронхах по результатам ФТБС и цитограммы БАЛЖ, что, вероятно, связано с позитивными сдвигами параметров иммунной системы. Снижение уровня ЦИК говорит о повышении клиренса патогенных иммунных комплексов.

Резюмируя все вышеизложенное, отмечаем, что включение вобэнзима в комплексную базисную терапию больных тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой оказывает противовоспалительное, противоотечное и нормализующее на измененные параметры показателей иммунного статуса действие, безопасно и клинически эффективно; сопровождается улучшением параметров функционального состояния бронхов, позитивным изменением цитограммы БАЛЖ, устойчивым нарастанием уровня кортизола. Вобэнзим показан больным тяжелой БА с сопутствующей ЖКТ патологией, нарушенной функцией коры надпочечников (при снижении уровня кортизола в сыворотке крови менее 150,0 нмоль/л), при сочетании тяжелой БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (с целью усиления бронхолитического, противоотечного и противовоспалительного эффектов стандартной терапии), часто болеющим простудными заболеваниями, в иммунном статусе которых отмечено повышение ЦИК. Включение вобэнзима в схему комплексной терапии тяжелой БА следует проводить курсом не менее двух месяцев.

Список литературы / References

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glants S. Medical-biological statistics]. Moscow: Practice, 1998. 459 p.
2. Грובהва О.М., Черняев А.Л. Бронхоальвеолярный лаваж при бронхиальной астме: состояние вопроса в настоящее время и перспективы развития // *Materia MEDICA*, 1998. № 2 (18). С. 8-15. [Grobova O.M., Chernyaev A.L. Bronchoalveolar lavage in bronchial asthma: state of the question in present time and perspectives of development. *Materia MEDICA*, 1998, no. 2 (18), pp. 8-15. (In Russ.)]
3. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. 252 с. [Gushin I.S. Allergic inflammation and pharmacological control]. Moscow: Farmarus Print, 1998. 252 p.
4. Дрожжев М.Е., Коганов С.Ю. Гормонзависимая бронхиальная астма у детей: клинические особенности и лечение // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 1995. № 6. С. 31-38. [Drozhzhev M.E., Koganov S.Yu. Hormone-dependent bronchial asthma in children: clinical features and treatment. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 1995, no. 6, pp. 31-38. (In Russ.)]
5. Ильина Н.И., Огородова Л.М. Характеристика цитокинового профиля у пациентов с терапевтически резистентной астмой // *Иммунология*, 2003 № 4. С. 223-226. [Ilyina N.I., Ogorodova L.M. Characteristic of cytokine profile in patients with resistant asthma. *Immunologiya* = *Immunology*, 2003, no. 4, pp. 223-226. (In Russ.)]
6. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция // *Цитокины и воспаление*, 2005. Т. 4, № 3. С. 42-44. [Ilyina N.I., Gudima G.O. Inflammation and immunity in General clinical practice. The General concept. *Tsitokiny i vospalenie* = *Cytokines and Inflammation*, 2005, Vol. 4, no. 3, pp. 42-44. (In Russ.)]
7. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бондаренко Н.Л. Стероидзависимая бронхиальная астма: особенности терапии // *Астма*, 2003. Т. 4, № 1. С. 42. [Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Bondarenko N.L. Steroid-dependent bronchial asthma: features of therapy. *Astma* = *Asthma*, 2003, Vol. 4, no. 1, p. 42. (In Russ.)]
8. Караулов А.В. Новые концепции развития бронхиальной астмы: иммунологические и генетические аспекты // *Практикующий врач*, 1998. № 12. С. 3-5. [Karaulov A.V. New concept for the development of asthma: immunological and genetic aspects. *Praktikuyushchiy vrach* = *Practicing Doctor*, 1998, Vol. 12, pp. 3-5. (In Russ.)]
9. Ковальчук Л.В., Череев А.Н. Методические рекомендации по оценке иммунного статуса. М., 1984. 55 с. [Kovalchuk L.V., Cheredeev A.N. Methodical recommendation for the assessment of immune status]. Moscow, 1984. 55 p.
10. Лусс Л.В. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции // *Лечащий врач*, 2000. № 4. С. 34-39. [Luss L.V. Syndrome secondary immune deficiency in patients with allergic diseases and methods of its correction. *Lechashchiy vrach* = *Attending Physician*, 2000, no. 4, pp. 34-39. (In Russ.)]
11. Лусс Л.В. Принципы применения иммуномодулирующей терапии у больных с atopическими заболеваниями, протекающими с синдромом вторичной иммунной недостаточности // *Аллергология и иммунология*, 2002. Т. 3, № 1. С. 159-163. [Luss L.V. Principles of immunomodulation therapy in patients with atopic diseases proceeding with a syndrome of secondary immune deficiency. *Allergologiya i immunologiya* = *Allergology and Immunology*, 2002, Vol. 3, no. 1, pp. 159-163. (In Russ.)]

12. Мазуров В.И., Лиля А.М., Столов С.В., Кнорринг Г.Ю. Опыт применения системной энзимотерапии при некоторых заболеваниях внутренних органов // Цитокины и воспаление, 2002. Т. 1, № 3. С. 68-72. [Mazurov V.I., Lila A.M., Stolov S.V., Knorring G.Yu. Experience in the use of systemic enzyme therapy in certain diseases of internal organs. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2002, Vol. 1, no. 3, pp. 68-72. (In Russ.)]
13. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Иммунологический подход к терапии стероид-резистентной астмы // Астма, 2002. Т. 3, № 1. С. 43-48. [Macharadze D.Sh., Sepiashvili R.I. Immunological approach to the therapy of steroid-resistant asthma. *Asthma = Asthma*, 2002, Vol. 3, no. 1, pp. 43-48. (In Russ.)]
14. Немцов В.И., Александрова Р.А., Магидов М.Я. Особенности бронхиальной астмы у больных с патологией гастродуоденальной зоны // Аллергология, 2002. № 4. С. 12-16. [Nemzov V.I., Aleksandrova R.A., Magidov M.Ya. Features of asthma in patients with pathology of gastroduodenal zone. *Allergologiya = Allergy*, 2002, no. 4, pp. 12-16. (In Russ.)]
15. Панина М.И. Нейроэндокринные и аминорегуляторные механизмы в формировании иммунных нарушений при неаллергической бронхиальной астме // Астма, 2003. Т. 4, № 1. С. 5-12. [Panina M.I. Neuroendocrine and aminolevulinate mechanisms in the formation of immune disorders in non-allergic bronchial asthma. *Asthma = Asthma*, 2003, Vol. 4, no. 1, pp. 5-12. (In Russ.)]
16. Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности // Российский аллергологический журнал, 2015. № 2. С. 11-14. [Siziakina L.P., Churyukina E.V. Clinical and immunological characterization of the phenotype of bronchial asthma with secondary immune deficiency syndrome. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal*, 2015, no. 2, pp. 11-14. (In Russ.)]
17. Ситникова Е.П., Федоров В.Н., Ситников И.Г. Возможности системной энзимотерапии при лечении обструктивного бронхита у детей // Вопросы современной педиатрии, 2004. Т. 3, № 5. С. 109-111. [Sitnikova E.P., Fedorov V.N., Sitnikov I.G. Possible systemic enzyme therapy in the treatment of obstructive bronchitis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2004, Vol. 3, no. 5, pp. 109-111. (In Russ.)]
18. Удалова В.А., Латышева Т.В., Варфоломеева М.И. Перспективы изучения цитокинового профиля у больных бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал, 2005. № 3. С. 12-20. [Udalova V.A., Latysheva T.V., Varfolomeeva M.I. Perspectives for the study of cytokine profile in patients with bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal*, 2005, no. 3, pp. 12-20. (In Russ.)]
19. Чурюкина Э.В. Эффективность иммуномодуляторов в комплексном лечении больных тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой: дисс. ... канд. мед. наук / Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, 2007. [Churyukina E.V. The efficiency of immunomodulators in complex treatment of patients with severe hormone-dependent bronchial asthma: Cand. Diss. (Med. Sci.). Rostov-on-Don: Rostov State Medical University, 2007.]
20. Klaschka F. Oral enzymes – new approach to cancer treatment: Immunological concepts for general and clinical practice. Complementary cancer treatment. Germany. Forum Medizin, 1996. 220 p.
21. Morita A.R., Uchida D.A., Taussig S.J., Chou S.C., Hokama Y. Chromatographic fractionation and characterization of the active platelet aggregation inhibitory factor from bromelain. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1979, Vol. 239, p. 340.
22. Nouza K., Cap P. Immunomodulacni ucinky enzymoterapie. *Enzymoterapie v lekarske praxi*, 1993, no. 2, pp. 9-13.
23. Sasaki M., Yamamoto H., Yamamoto H., Iida S.: Interaction of human serum proteinase inhibitors with proteolytic enzymes of animal, plant and bacterial origin. *J. Biochem.*, 1974, Vol. 75, pp. 171-175.
24. Steffen C., Menzel J. Grundlagenuntersuchung zur Enzymtherapie bei Immunkomplexkrankheiten. *Wiener klin. Wschr.*, 1985, Vol. 97, pp. 376-385.
25. Steffen C., Menzel J. Enzymabbau von Immunkomplexen. *Zeitschr. f. Rheumatol.*, 1983, Vol. 42, p. 249.
26. Trevanil A.S. Effect of proteolytic enzymes on neutrophil FcγRII activity. *Immunology*, 1994, Vol. 82, pp. 632-637.

Авторы:

Чурюкина Э.В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Сизякина Л.П. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Authors:

Churyukina E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Siziakina L.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Immunology and Allergy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 16.05.2017

Отправлена на доработку 21.06.2017

Принята к печати 14.06.2018

Received 16.05.2017

Revision received 21.06.2017

Accepted 14.06.2018