

УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ЭНДОГЕННАЯ БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

И СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ

В настоящей статье представлены терминология и современные взгляды, касающиеся формирования дисбиоза влагалища и урогенитальной эндогенной инфекции. Дана характеристика эндогенных и экзогенных триггерных факторов, приводящих к нарушению вагинального микробиоценоза. Рассмотрены механизмы возникновения некоторой акушерской патологии при данном инфекционном процессе. Представлены диагностические и лечебные подходы для коррекции дисбиоза с определением места системной энзимотерапии в комплексном лечении данной патологии.

Ключевые слова: урогенитальная эндогенная инфекция, дисбиоз влагалища, акушерская патология, энзимотерапия.

S.V. RISCHUK, MD, Prof., E.I. KAKHIANI, MD, Prof., D.S. RASSOLKO, PhD in medicine, L.V. SAVINA, PhD in medicine, T.A. DUSHENKOVA, PhD in medicine, T.A. DUDNICHENKO, PhD in medicine

Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

UROGENITAL ENDOGENOUS BACTERIAL INFECTION AND SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY

The article deals with terminology and modern views relating to vaginal dysbiosis and urogenital endogenous infection. Endogenous and exogenous trigger factors leading to disturbance of the vaginal microbiocenosis are characterized. Mechanisms of development of some obstetrical pathology in this infectious process are considered. Diagnostic and therapeutic approaches to correct dysbiosis with determination of the place of the system enzymotherapy in a complex therapy of this pathology are provided.

Keywords: urogenital endogenous infection, vaginal dysbiosis, obstetrical pathology, enzymotherapy.

Эндогенные бактериальные инфекции (ЭБИ) – это неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания (урогенитальный тракт), либо в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза с развитием воспалительной реакции локального и/или системного характера [1].

Дисбиоз влагалища, как и дисбиоз в других полостных органах, можно рассматривать в качестве начального этапа формирования эндогенной инфекции. Этапность формирования эндогенной бактериальной инфекции можно представить следующим образом (рис. 1). На начальном этапе под влиянием эндогенных и/или экзогенных триггерных факторов (табл. 1 и 2) формируется дисбиотический процесс, сопровождающийся снижением количества облигатной микробиоты, который может ограничиваться бактериемией и антигемией, связанными с чрезмерным (пороговым) накоплением факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры.

Эндогенная микрофлора, или микробиота биотопов мочеполовой системы женщины, формирующая ее эндогенный микробиоценоз, неоднородна. На наш взгляд, она включает постоянную (автохтонную, резидентную) ее составляющую (99%) и транзитную (аллохтонную, случайную) – 1%. Постоянная микрофлора, в свою очередь,

подразделяется на облигатную (обязательную, основную или индигенную) – 80–90% и факультативную (необязательную, дополнительную) – 10–20% [2, 3]. Факультативная часть резидентной микробиоты, включающая условно-патогенные микроорганизмы (преимущественно бактерии), нередко совместно с экзогенной половой инфекцией участвует в формировании воспалительных очагов

Рисунок 1. Этапность формирования эндогенной урогенитальной инфекции у женщин [2, 3]

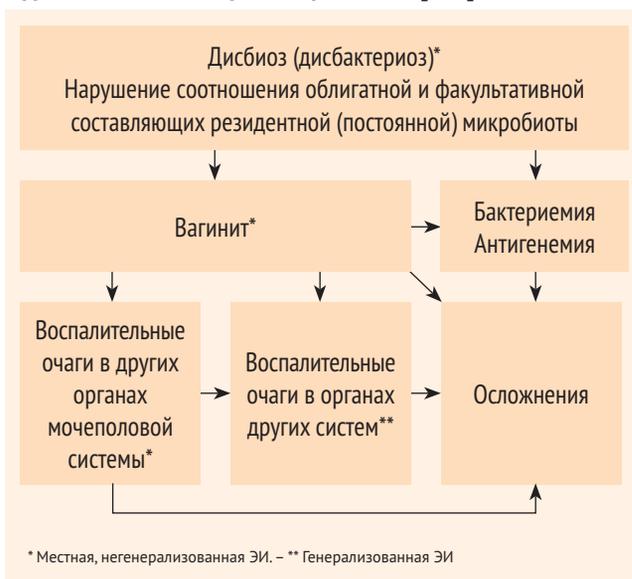


Таблица 1. Основные эндогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища [4, 5]

Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и аборт
Нарушение в системе общего и местного иммунитета
Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции лизогении в лактофлоре
Снижение удельного веса H_2O_2 -продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл)
Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника)
Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой влагалища

в органах мочеполовой системы. Поэтому в подавляющем большинстве случаев (около 90%) их этиологическим фактором является смешанная (экзогенно-эндогенная) микрофлора [6].

Облигатная часть резидентной микробиоты, которая представлена у женщин *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* и находится преимущественно в вагинальном биотопе, является той «нормальной» микрофлорой, которая не участвует в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия факторов патогенности и создает тот бактериальный «буфер», который в норме предотвращает колонизацию половых путей условными патогенами и распространение экзогенной инфекции [7]. К факультативной части эндогенной влагалищной микробиоты относятся многочисленные условно-патогенные бактерии, принадлежащие к различным группам. При условии воздействия различных экзогенных и/или эндогенных факторов они могут колонизировать половые пути и при достижении определенного (критического) количества микробной массы реализовывать свой патогенный потенциал, вызывая дисбиотические и воспалительные очаги [3].

При дисбиозе могут иметь место иммунопатологические и антиапоптозные эффекты, а также хромосомные aberrации, связанные с воздействием некоторых представителей факультативной микробиоты (в частности, микоплазм), приводящие к формированию аутоиммунных реакций, опухолевой трансформации и присоединению вторичной инфекции [8].

На следующем этапе может присоединиться воспалительный процесс в органах мочеполовой системы (как вариант местной негенерализованной эндогенной инфекции) с нарушением функции этих органов. При распространении патогенов за пределы мочеполовой системы и формировании воспалительных очагов в органах других систем можно говорить о генерализованной эндогенной инфекции. При этом может отсутствовать размножение бактерий в крови и иметь место транзитная бактериемия и антигенемия при отсутствии других клинико-лабораторных признаков сепсиса. Однако при

выраженном ослаблении иммунорезистентности может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями [9].

Из всего разнообразия причин, участвующих в формировании эндогенной половой инфекции и дисбиотического процесса влагалища как ее начального этапа, в качестве основных можно выделить следующие: 1) изменение pH влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные); 2) инфицирование возбудителями экзогенных половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями, вирусами); 3) нарушения в системе общего и местного иммунитета; 4) индукция лизогении в лактофлоре, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и в результате этого к снижению колонизационной резистентности [5, 10, 11, 12].

Из экзогенных половых инфекций или инфекций, передающихся половым путем, наиболее актуальными в плане воздействия на эндогенную микробиоту являются урогенитальная хламидийная (возбудитель – *Chlamydia trachomatis* 15 серотипов от А до К), урогенитальная трихомонадная (возбудитель – *Trichomonas vaginalis*) и нейссерияльная инфекция или гонорея (возбудитель – *Neisseria gonorrhoeae*). Возбудители данных половых инфекций как разновидность экзогенных факторов могут также влиять на влагалищный микробиоценоз не только непосредственно, но и опосредованно через эндокринно-иммунные механизмы [12, 13]. На примере хламидийной инфекции доказано непосредственное влияние гормонов и цитокинов на геном экзопатогенов, приводящее к образованию aberrантных форм и персистенции [14, 15].

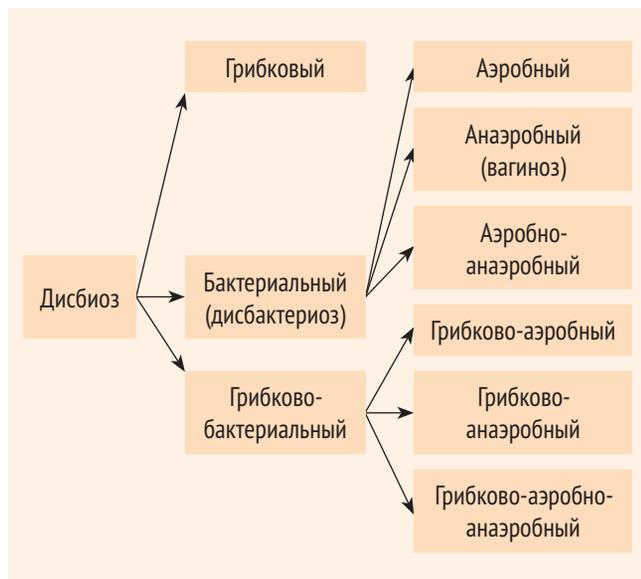
Понятие «дисбиоз» намного шире, чем «дисбактериоз». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры. Дисбиоз включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших).

Таблица 2. Основные экзогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища [4, 5]

Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия
Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение pH влагалищной среды и ухудшение аффинности рецепторов к лактофлоре)
Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы на облигатную флору)
Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии
Инородные тела во влагалище и матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др., спермициды
Воздействие различных химических и физических факторов (в т.ч. облучения)
Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)
Инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями, вирусами и др.)

Принципиально можно выделить несколько основных вариантов дисбиоза влагалища (рис. 2) [3, 16, 17]:

Рисунок 2. Разновидности дисбиотического процесса во влагалище [2, 3, 16]



■ анаэробный дисбактериоз (анаэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры; или бактериальный вагиноз) – преобладают только анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

■ аэробный дисбактериоз (аэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием аэробной бактериальной микрофлоры) – преобладают только аэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

■ смешанный дисбактериоз (аэробно-анаэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры) – в одинаковой степени преобладают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой.

Во всех трех случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры ниже 80%, а количество грибов рода *Candida* в норме (<104 КОЕ).

Отдельными разновидностями дисбиоза влагалища являются варианты, при которых наблюдается усиленное накопление грибов рода *Candida* (>104 КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры, а также при сопутствующем снижении облигатной бактериальной микрофлоры и преобладании факультативной микрофлоры в различных представленных выше разновидностях.

Таким образом, можно говорить еще о нескольких вариантах дисбиоза (варианты смешанного дисбиоза):

■ грибковый дисбиоз (вульвовагинальный кандидоз) – в случае преобладания грибов рода *Candida* на фоне до-

статочного количества облигатной бактериальной микрофлоры;

■ грибково-бактериальный дисбиоз – преобладание грибов рода *Candida* на фоне уменьшения (<80%) облигатной бактериальной микрофлоры.

Этот вариант может быть в 3 разновидностях:

- грибово-анаэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* (>104 КОЕ) и преобладание (>20%) факультативной анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной;
- грибово-аэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* (>104 КОЕ) и преобладание (>20%) факультативной аэробной бактериальной микрофлоры над облигатной;
- грибово-анаэробно-аэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* (>104 КОЕ) и преобладание (>20%) факультативной аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной; причем имеет место преобладание в одинаковой степени обеих групп бактерий.

В зависимости от характера дисбиотического процесса во влагалище можно рассматривать несколько разновидностей эндогенной инфекции: урогенитальный анаэриоз, урогенитальный аэриоз и урогенитальный кандидоз или вульвовагинальный кандидоз и их различные сочетания.

Из представленных вариантов дисбиоза наиболее частым является анаэробный дисбактериоз влагалища или (как его еще называют) бактериальный вагиноз, формирующий начальный этап урогенитального анаэриоза как одной из разновидностей урогенитальной эндогенной инфекции [3].

При анаэробном дисбактериозе или анаэробном бактериальном дисбиозе (бактериальном вагинозе) из факультативной части эндогенной микрофлоры (табл. 3) наиболее часто встречаются бактерии из родов *Gardnerella*, *Atopobium* и *Prevotella* [18, 19, 20].

Дисбиоз влагалища, как и дисбиоз в других полостных органах, можно рассматривать в качестве начального этапа формирования эндогенной инфекции

Из недавно пополнивших список «участников» (*Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera species*, неидентифицированными видами *Clostridium*) все, кроме микоплазм, оказались строгими анаэробами [21].

Примерно в 84% случаев бактериальный вагиноз сочетается с дисбактериозом кишечника [21]. В этом случае вагиноз можно рассматривать как проявление системного дисбиотического процесса, который затрагивает не только микрофлору мочеполовой системы, но и эндогенную микрофлору в различных полостях макроорганизма при воздействии на него каких-либо экзогенных и эндогенных факторов. В этом случае при подтверждении преобладания анаэробов в его различных биотопах данное нарушение в глобальном смысле можно назвать

«анаэробнозом» и расценивать как один из вариантов эндогенной инфекции с формированием дисбиотических очагов не только в урогенитальном тракте, но (чаще всего) и в пищеварительной системе.

Бактериальные инфекции реализуют свой патогенный потенциал путем формирования воспалительных очагов в органах репродуктивной системы с нарушением их функции, воздействия эндо- и экзотоксинов. Причем нередко в инфекционный процесс вовлекаются не только возбудители экзогенных половых инфекций, но и представители эндогенной микрофлоры, формирующие дисбиоз влагалища и других органов. Этому способствует специфика метаболизма некоторых бактерий, которая обуславливает характерные проявления данного дисбиотического процесса и появление ряда осложнений.

Например, у бактероидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы A2. Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы.

У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя ее к разрыву. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентраций простагландинов в амниотической жидкости инициируют преждевременные роды. Органические кислоты, продуцируемые грамотрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus* (в частности, янтарная кислота), ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при бактериальном вагинозе. *G. vaginalis* могут продуцировать токсические биопродук-

ты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Воздействуя на эритроциты, гемолизин вызывает образование многочисленных пор в эритроцитарной мембране. Гемолизин является также лейкотоксическим фактором, вызывающим структурные и функциональные нарушения лейкоцитов в виде их разбухания и снижения направленного лейкотаксиса. Одним из факторов супрессии лейкоцитов является сукцинат – продукт метаболизма бактерий рода *Bacteroides*, также присутствующих в больших количествах в вагинальных образцах женщин с бактериальным вагинозом. Сукцинат ингибирует хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность.

Уровни эндотоксинемии и провоспалительных цитокинов являются маркерами хронического эндогенного инфекционно-воспалительного заболевания разных отделов генитального тракта с поражением сети органов репродуктивной системы женщин

Таким образом, функции лейкоцитов могут подавляться синергетическим эффектом гемолизина гарднерелл и сукцината бактероидов [5, 10].

Целый ряд исследований разных лет подтверждает участие липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в патогенезе отдельной акушерско-гинекологической патологии, в том числе при эмбриональной резорбции, задержке внутриутробного развития и антенатальной гибели плода, преждевременных родах, презкламписии, плацентарной дисфункции. Уровни эндотоксинемии и провоспалительных цитокинов являются маркерами хронического эндогенного инфекционно-воспалительного заболевания разных отделов генитального тракта с поражением сети органов репродуктивной системы женщин [23, 24].

При дисбиотическом состоянии вагинального биотопа у женщин наблюдается увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке в 7 раз, уровня эндотоксинсвязывающего белка (LBP – lipopolysaccharide-binding protein) – в 2 раза и титров IgG к core-региону ЛПС – в 1,7 раза по сравнению с нормобиоценозом [25]. Участие ЛПС в патогенезе бактериального вагиноза согласуется с тем, что указанный синдром протекает без признаков воспалительной реакции, в основе чего лежит снижение функциональной активности нейтрофилов, проявляющейся незавершенностью фагоцитоза. Последнее, возможно, связано с воздействием сверхвысоких концентраций ЛПС грамотрицательных бактерий, доминирующих при вагинозе, на лейкоци-

Таблица 3. Основные бактериальные патогены, участвующие в формировании анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза)

Тип	Порядок	Род
Firmicutes	Clostridiales	<i>Veillonella</i> <i>Megasphaera</i> <i>Peptoniphilus</i> <i>Dialister</i> <i>Lachnobacterium</i> BVAB1 (Bacterial vaginosis associated bacterium 1) BVAB2 (Bacterial vaginosis associated bacterium 2) BVAB3 (Bacterial vaginosis associated bacterium 3)
Actinobacteria	Actinomycetales	<i>Mobiluncus</i>
	Bifidobacteriales	<i>Gardnerella</i>
	Coriobacteriales	<i>Atopobium</i> <i>Eggerthella</i>
Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i>
Fusobacteria	Fusobacteriales	<i>Fusobacterium</i> <i>Leptotrichia</i> <i>Sneathia</i>

ты, приводящим к снижению фагоцитарной активности и цитотоксическому эффекту.

Установлено также более чем десятикратное повышение концентрации ЛПС в сыворотке крови у женщин с бесплодием на фоне хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза, ведущих к снижению уровня антиэндотоксиновых антител и угнетению активности гранулоцитарного звена антиэндотоксина иммунитета [26].

Индукцированные эндотоксином иммунопатологические изменения гомеостаза, проявляющиеся эндотелиальной дисфункцией, во многом идентичны таковым при развитии преэклампсии, что свидетельствует об универсальности механизмов их формирования и позволяет рассматривать преэклампсию как модель системной эндотоксинемии [27]. Последнее является современной концепцией, объясняющей феномен преэклампсии с позиции реализации негативных биологических эффектов ЛПС на фоне недостаточности ЛПС-связывающих и ЛПС-элиминирующих систем. Так, было показано, что при тяжелой преэклампсии уровень ЛПС в сыворотке повышается многократно на фоне угнетения синтеза иммуноглобулинов к core-региону ЛПС [28]. При этом известно, что основным источником ЛПС при преэклампсии может служить кишечная микробиота. В условиях сниженной тканевой перфузии вследствие периферического генерализованного вазоспазма при преэклампсии может происходить усиленная транслокация грамотрицательных бактерий и их эндотоксина через ишемизированную кишечную стенку [23, 24].

Наряду с кишечным биоценозом, другим резервом ЛПС является вагинальный биотоп, особенно при вагинозах, когда удельный вес грамотрицательных микроорганизмов увеличивается в тысячи раз, а атрофические изменения слизистой оболочки влагалища, обусловленные воздействием бактериальных ферментов, способствуют проникновению ЛПС в развитую венозную и лимфатическую сосудистую сеть органов репродуктивной системы в период гестации [28].

При наступлении беременности аутоиммунные реакции и активация инфекции могут приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, возникновению локальных микротромбозов в области плацентации с образованием инфарктов с последующей отслойкой плаценты

Показано, что гемоциркуляция ЛПС на фоне угнетения антиэндотоксина иммунитета может проявляться частым развитием гестоза первой половины беременности, угрозой прерывания беременности на ранних сроках, а также аномалиями родовой деятельности [29]. Доказано невынашивание беременности при дисбиотических состояниях генитального и кишечного тракта. В 30–40% случаев причиной преждевременных родов является инфекционный фактор.

Другим, не менее существенным следствием инфекционно-воспалительных заболеваний матери является формирование плацентарной недостаточности, частота которой на фоне инфекции достигает 50–60%. Основным

Для исключения некоторой экзогенной половой инфекции (хламидийной, трихомонадной, нейссеральной) целесообразно дополнительно использовать современные диагностические (лабораторные) подходы

«посредником» повреждающего действия ЛПС на плаценту считается провоспалительный цитокин IL-1 [30]. Доказано, что нарушения в системе гемостаза при беременности в сторону повышения коагуляционного потенциала крови в последующем приводят к тромбозам спиральных артерий, сосудов ворсин, хориальной пластины и сосудов пуповины, что клинически проявляется развитием плацентарных нарушений, гипоксией и гипотрофией плода [31]. Возможно, именно ЛПС грамотрицательных бактерий запускает коагуляционный каскад, завершающийся тромбообразованием в маточно-плодово-плацентарных сосудах, поскольку ранее установлена способность ЛПС вызывать нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, которая подтверждена в экспериментах на животных [27, 32].

В ряде случаев неблагоприятные исходы беременности обусловлены сопутствующими нарушениями в системе гемостаза, в т. ч. антифосфолипидным синдромом, характеризующимся множественными тромбозами жизненно важных органов на фоне высокого титра антифосфолипидных антител. В опытах продемонстрировано, что интраамниотическое введение ЛПС влечет за собой тяжелые последствия как для материнского организма, способствуя развитию хориоамнионита, так и для плода, вызывая повреждения центральной нервной системы и формирование врожденных пороков и аномалий [33, 34].

Особую роль в формировании репродуктивных осложнений при эндогенной бактериальной инфекции играет вирусная персистирующая инфекция. При эндогенной инфекции создаются особые благоприятные условия для ее активации. Длительная персистенция вирусной инфекции приводит к состоянию иммунодефицита. Кроме того, длительная персистенция вирусно-бактериальной инфекции может приводить к изменению антигенной структуры инфицированных клеток за счет как собственно инфекционных антигенов, включаемых в структуру поверхностных мембран, так и образования новых клеточных антигенов, детерминированных клеточным геномом. Это приводит к появлению аутоантител, которые могут разрушающе действовать на клетки собственного организма. При наступлении беременности аутоиммунные реакции и активация инфекции могут приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, возникновению локальных микротромбозов в области плацентации с образованием

инфарктов с последующей отслойкой плаценты. Инфекция может прямо поражать плод, возможно, за счет активации провоспалительных цитокинов, которые имеют цитотоксический эффект. Потеря беременности может быть связана с гипертермией, повышенным уровнем простагландинов, с преждевременным разрывом плодного пузыря за счет микробных протеаз и других механизмов [35, 36].

По данным Т.И. Долгих с соавт. [37], косвенными клиническими признаками врожденных пороков развития у плода являются наличие длительной угрозы прерывания беременности, развитие плацентарной недостаточности, патологии количества околоплодных вод. Наличие врожденных пороков развития плода сопряжено с формированием плацентарной недостаточности, сопровождающейся признаками активации внутрисосудистого свертывания крови. При ультразвуковых маркерах внутриутробной инфекции отмечается достоверно частое определение признаков активации внутрисосудистого свертывания крови (гиперфибриногенемия, уменьшение активности анти-тромбина III). Кроме того, активное течение герпесвирусных инфекций способствует активации внутрисосудистого свертывания крови с тенденцией к формированию хронического ДВС-синдрома.

Диагностика урогенитальной эндогенной инфекции у женщин, на наш взгляд, должна включать следующие составляющие [2, 3]: 1) констатация дисбиоза влагалища (установление его разновидности); 2) диагностика воспалительных очагов в органах мочеполовой системы и других систем; 3) определение сексуально-трансмиссивной (половой) инфекции как одного из наиболее важных экзогенных пусковых факторов эндогенной инфекции; 4) определение других экзо- и эндогенных факторов (заболеваний), приводящих к запуску инфекционного процесса с формированием дисбиоза и воспалительных очагов.

Благодаря введению молекулярно-генетических методов диагности-

ка различных разновидностей дисбиоза влагалища не вызывает больших затруднений. На сегодня создана технология «Фемофлор» (оптимальной является «Фемофлор-16 или 17»), основанная на использовании ПЦР в режиме «реального времени» (PCR real-time). Эта технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин [16, 17].

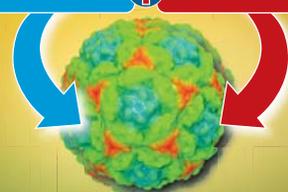
Для исключения некоторой экзогенной половой инфекции (хламидийной, трихомонадной, нейссерической) целесообразно дополнительно использовать современные диагностические (лабораторные) подходы. Необходимо также помнить о том, что успех диагностики и лечения экзогенной половой инфекции у женщин зависит от качественной реализации этих составляющих у их половых партнеров [3, 13, 38, 39, 40]. Определение других триггерных факторов эндогенной инфекции включает обследование у смежных специалистов с целью выявления эндокринной, терапевтической, неврологической, иммунной и других патологий, а также проффакторов, которые могут приводить к запуску эндогенной инфекции [2, 3].

Коррекция эндогенной инфекции должна включать несколько этапов [2, 3, 6, 7]: 1) ликвидацию воспалительных очагов в органах мочеполовой системы, в других системах и связанных с ними осложнений; 2) устранение дисбиотического процесса с учетом его разновидности (как источника бактериемии и антигенемии) и первопричины воспалительных очагов; 3) выявление и ликвидация всех триггерных факторов (в т. ч. экзогенной инфекции и эндокринопатий), которые привели к развитию дисбиоза и формированию эндогенной инфекции в настоящее время и могут привести к ним в будущем.

При лечении воспалительных очагов необходимо применять общеизвестный комплекс, включающий этиотропную антибиотикотерапию, энзимотерапию (для потенцирования антибиотиков), иммуномодули-

Энзимы повышают эффективность антибиотиков

АНТИБИОТИКИ  ВОБЭНЗИМ



Энзимы противостоят микробам

Энзимы затрудняют рост микробных колоний

ВОБЭНЗИМ

лекарственный препарат

1. Повышает концентрацию и эффективность антибиотиков в очаге воспаления
2. Улучшает проникновение антибиотиков в микробные колонии
3. Уменьшает побочные эффекты антибиотиков
4. Повышает противомикробный иммунитет
5. Поддерживает микрофлору кишечника

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ - ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Санкт-Петербург (812)315-9585
Москва (495) 231-7131

www.wobenzym.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

рующую, симптоматическую терапию, психотерапию, противовоспалительную и противовоспалительную медикаментозную и физиотерапию; оправданно применение органопротекторов, а также про- и синбиотиков – с целью коррекции вагинальной и кишечной микрофлоры после окончания приема антибиотиков [4].

При выраженной устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам и внутриклеточной персистенции некоторых из них (хламидии и вирусы) санация бывает невозможна

На наш взгляд, устранение дисбиотического процесса влагалища должно предполагать: 1) коррекцию («модификацию») факультативной части микробиоты с учетом характера дисбиоза, которую, в свою очередь, можно представить в двух вариантах: а) в виде санации от отдельных ее представителей; б) в виде минимизации их количества (обсемененности) в половых путях; 2) усиление облигатной части влагалищной микробиоты с помощью сочетанного применения про- и пребиотиков для создания колонизационной резистентности.

При этом санация желательна от тех патогенов, которые представляют наибольшую опасность в плане возникновения воспалительных очагов, осложнений, а также из-за большой вероятности возникновения клинических проблем у половых партнеров (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*).

В большинстве случаев она возможна, если не сформирована полирезистентность к антибактериальным препаратам, а сами патогены не являются облигатными внутриклеточными паразитами (*Chlamydia trachomatis*, вирусы) [2, 3, 6, 7]. При выраженной устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам и внутриклеточной персистенции некоторых из них (хламидии и вирусы) санация бывает невозможна. В этом случае первостепенное значение имеет тактика «сдерживания» или минимизация их количества с целью создания стойкого равновесия с облигатной микрофлорой. Особенно она оправдана и в отношении других (менее патогенных) представителей факультативной части влагалищной микробиоты: *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Atopobium spp.* и т. д. [2, 3, 6, 7].

Как правило, при наличии экзогенной половой инфекции и формировании в результате этого эндогенной инфекции использование антибактериальных и антипротозойных средств решает одновременно две задачи: 1) воздействие на возбудителя экзогенной половой инфекции; 2) воздействие на представителей факультативной части эндогенной микробиоты, определивших дисбиотический процесс [2, 3, 6, 7].

В комплексном лечении урогенитальной эндогенной инфекции достойное место занимает системная энзимотерапия. Системная энзимотерапия (СЭТ) – это, по сути,

самостоятельное направление медикаментозного лечения, использующее многостороннее и комплексное воздействие на организм биологических катализаторов – гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. Системный эффект экзогенных энзимов обеспечивается прямым или опосредованным воздействием гидролаз на деятельность основных органов и систем организма через модуляцию работы собственных ферментных систем или систему антипротеаз и цитокинов [41, 42].

После попадания в кровь энзимы связываются с транспортными белками крови антипротеазами, которые представлены преимущественно макроглобулинами (α_2 -макроглобулином – α_2 -M, α_2 -плазмин-ингибитором, α_1 -антитрипсином) с образованием активного комплекса и составляют до 10% от общего белка плазмы. Комплекс *энзим – антипротеаза* выполняет следующие функции: 1) изменение конформационной структуры антипротеазы и перевод ее в быструю (активную) форму приводят к улучшению транспортной и сорбционной (регуляторной) функций (регуляция клиренса цитокинов); 2) защита организма от антигенного влияния экзогенных энзимов (ДВС-синдром); 3) защита энзима от распознавания и разрушения иммунной системой макроорганизма, доставка к месту, где должна проявиться его функция (очаг воспаления, тромбоза и др.). Комплекс α_2 -M-протеаза мигрирует в органы и ткани, где оказывает лечебное действие, которое реализуется через влияние на воспалительный процесс, иммунитет, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [42].

Наиболее значимыми в терапии урогенитальной эндогенной инфекции являются следующие эффекты энзимов: 1) повышение эффективности этиотропной антибиотикотерапии (бустер-терапия и сервис-терапия); 2) иммуномодулирующий эффект; 3) противовоспалительный эффект; 4) влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Системная энзимотерапия – это, по сути, самостоятельное направление медикаментозного лечения, использующее многостороннее и комплексное воздействие на организм биологических катализаторов – гидролитических энзимов растительного и животного происхождения

На протяжении всего курса антибиотикотерапии оптимально использование Вобэнзима (Mucos Pharma, GmbH & Co, Германия; рег. номер П №011530/01 от 15.04.2005), который содержит в своем составе энзимы растительного происхождения: бромелаин (225 F.I.P.-Ед.), папаин (90 F.I.P.-Ед.); энзимы животного происхождения: трипсин (360 F.I.P.-Ед.), химотрипсин (300 F.I.P.-Ед.), панкреатин (345 P.E.P.-Ед.), амилазу (50 F.I.P.-Ед.), липазу (34 F.I.P.-Ед.), а также витамин рутозид (50 мг). Применяется в средней дозе по 5 таблеток 3 раза в день. После прекращения курса приема антибиотиков для восстановления микрофлоры (биоценоза) кишечника Вобэнзим

назначают совместно с восстанавливающим комплексом по 3 таблетки 3 раза в день в течение 2 недель. Препарат предназначен для приема внутрь за 30–40 мин до еды (не разжевывая и запивая большим количеством воды – не менее 200–250 мл).

Бустер-терапия (терапия усиления) достигается: 1) улучшением условий доставки этиотропных препаратов вследствие: а) более активного всасывания; б) активации микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления; в) конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови; г) усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления (эффект санации в очаге воспаления); д) эффекта очищения клеточной мембраны как клетки хозяина (носителя), так и возбудителя; е) увеличения проницаемости мембран; 2) повышением доступности рецепторного аппарата клетки; 3) снижением кислотности среды в очаге воспаления.

У бактериоидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы А2. Последняя, в свою очередь, активировать продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы

Сервис-терапия (терапия сопровождения) достигается путем: 1) снижения выраженности нежелательных эффектов этиотропных препаратов за счет а) уменьшения токсичности; б) снижения аллергизации; в) подавления иммунокомплаентности; г) гепатопротекции; 2) уменьшения выраженности вторичного (ятрогенного) действия препаратов; 3) снижения выраженности клинических и микробиологических признаков дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Важным является обнаруженное в последнее время свойство ферментов прерывать (уменьшать) передачу факторов резистентности (плазмид антибиотикоустойчивости) внутри микробных биопленок. Эти наблюдения делают совместное применение энзимных препаратов с антибиотиками необходимым и для предотвращения нарастания резистентности микроорганизмов.

Иммунотропное действие энзимов заключается в регуляции различных звеньев иммунной системы: 1) модуляция функциональной активности мононуклеарных фагоцитов – продуцентов провоспалительных цитокинов; 2) снижение уровня патологических провоспалительных и профиброзных цитокинов (TGF- β , IL-6, TNF- α); 3) иммуномодулирующий эффект на уровне Т-клеточного звена иммунитета (равновесие в системе Th1/Th2); 4) ингибирование экспрессии различных классов адгезивных молекул (ICAM-1, селектины, LFA); 5) шединг цитокиновых рецепторов; 6) повышение активности естественных киллерных клеток; 7) регуляция уровня иммуноглобулинов; 8) снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); 9) стимуляция интерферонотропности.

При развитии эндогенной инфекции риск представляет как недостаточность защитных механизмов (вероятность генерализации), так и избыточная активность иммунокомпетентных клеток. В последнем случае происходит чрезмерная экспрессия и активация адгезивных молекул с образованием иммунных комплексов, которые осаждаются в тканях, и защитная реакция превращается в патологическую – формируется хроническая воспалительная реакция с развитием аутоиммунизации. В этом случае назначение протеаз является стабилизирующим и оптимизирующим [43]. При этом энзимы 1) не подавляют, а поддерживают воспалительный процесс; 2) ограничивают очаги воспаления; 3) способствуют устранению продуктов воспаления, повреждения; 4) ускоряют течение воспалительного процесса; 5) поддерживают процессы регенерации тканей; 6) препятствуют хронизации воспалительного процесса; 7) регулируют состояние иммунного гомеостаза [44–47].

В связи с вероятностью формирования при эндогенной инфекции связанных с беременностью нарушений в системе гемостаза [27, 30–34], особое значение приобретают эффекты энзимов на свертывающую систему крови. На сегодня доказаны их следующие эффекты: 1) снижение (нормализация) процессов агрегации тромбоцитов и эритроцитов, что обусловлено снижением концентрации тромбосана и блокированием адгезивных молекул; 2) снижение концентрации провоспалительных белков (брадикинина, фибриногена) и др.; 3) снижение тромбогенного потенциала эндотелия; 4) активация системы фибринолиза посредством активации плазминогена; 5) снижение выработки фибрина и расщепление уже образовавшихся тромбов [41, 46, 48–51].

Доказана эффективность СЭТ при антифосфолипидном синдроме. Происходит снижение титра антифосфолипидных антител, расщепление и удаление иммунных комплексов и, следовательно, длительное уменьшение их концентрации в сыворотке крови [52, 53]. Рекомендуемая схема лечения: Вобэнзим в дозе 7 таблеток 3 раза в день перорально в течение 1 недели, затем по 5 таблеток 3 раза в день последующие 3 недели. Повторные курсы необходимы во II и III триместрах беременности.

Важным является обнаруженное в последнее время свойство ферментов прерывать (уменьшать) передачу факторов резистентности (плазмид антибиотикоустойчивости) внутри микробных биопленок

Таким образом, коррекция урогенитальной эндогенной инфекции и дисбиоза влагалища как начального этапа ее формирования должна быть своевременной и адекватной с использованием всего арсенала современных лекарственных средств, включающих этиотропные препараты и препараты патогенетической терапии (в т. ч. ферментные), что позволит предотвратить прогрессирование инфекционного процесса и, как следствие, возникновение различных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. *Вестник Уральской медицинской академической науки*, 2009, 2: 35-39.
- Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 76 с.
- Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А., Мельникова С.Е. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса. Учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 60 с.
- Гинекология: Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.
- Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.: БИНОМ, 2008. 192 с.
- Рищук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению. *TERRA MEDICA*, 2015, 4(82): 4-15.
- Рищук С.В., Татарова Н.А., Айрапетян М.С. Эндогенная микрофлора влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции. *Гинекология*, 2014, 5(16): 31-40.
- Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. 23 с.
- Селсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006. 176 с.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с.
- Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н., Муравьева В.В., Анкирская А.С. Поиск лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл. Материалы международной научно-практической конференции «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Т.1. Ульяновск. ГСХА им. П.А. Столыпина. 2013: 69-73.
- Рищук С.В., Мальшева А.А. Эндогенная микрофлора влагалища и ее нарушение. Диагностика и принципы коррекции. *TERRA MEDICA*, 2014, 2: 9-21.
- Рищук С.В., Костючек Д.Ф. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Медицинская пресса, 2005. 272 с.
- Amirshahi A, Wan C, Beagley K, Latter J, Symonds I, Timms P. Modulation of the Chlamydia trachomatis in vitro transcriptome response by the sex hormones estradiol and progesterone. *BMC Microbiology*, 2011, 11: 7-9.
- Рищук С.В. Аберрантные формы хламидий как общебиологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения. *TERRA MEDICA*, 2013, 2: 9-21.
- Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Витвицкая Ю.Г. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика). Пособие для врачей. М.: 2009.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е., Айламова Э.К., Савичева А.М. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. Москва, 2011. 25 с.
- Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*, 2010, 11: 488.
- Datcu R, Gesink D, Mulvad G, Montgomery-Andersen R, Rink E, Koch A et al. Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 480.
- Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*, 2016, 3: 4.
- Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции: учебное пособие. М.: Издательский дом «АКТЕОН», 2011. 72 с.
- Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А., Саркисов С.Е., Макаров О.В., Коршунова О.В. и др. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: учебное пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ. 1999. 80 с.
- Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Вагинальная микроэкологическая система в норме и патологии. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*, 2014, 1: 12. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-1/Articles/Bondarenko%20VM-Bondarenko%20KR-2014-1.pdf>).
- Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Эндотоксинемия в акушерско-гинекологической практике. *TERRA MEDICA*, 2014, 2: 4-8.
- Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе. *Журн. микробиол.*, 2009, 5: 57-61.
- Энукидзе Г.Г. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе женского бесплодия на фоне хронических гинекологических воспалительных заболеваний. *Мед. помощь*, 2007, 6: 23-26.
- Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболевания человека и животных. *Успехи соврем. биол.*, 2003, 123(1): 31-40.
- Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Еникеев А.Н., Бондаренко В.М. Системная эндотоксинемия как патогенетический фактор осложнения беременности. *Журн. микробиол.*, 2012, 5: 16-21.
- Субханкулова С.Ф., Габидуллина Р.И., Газизов Р.М., Зинкуев О.Д., Сафина Н.А., Субханкулова А.Ф. Взаимосвязь состояния микробиоценоза толстого кишечника с выраженностью системной эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты у беременных с обстипационным синдромом. *Казан. мед. журн.*, 2008, 89(2): 163-166.
- Girard S, Tremblay L, Lepage M, Sébire G. IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. *J. Immunol*, 2010, 184(7): 3997-4005.
- Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолина Л.А. Роль системной эндотоксинемии в патогенезе гестоза. *Вестн. ПФМУ*, 2013, 3: 40-43.
- Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинемии. *Лечение и профилактика*, 2012, 2(3): 70-76.
- Feng SY, Samarasinghe T, Phillips DJ, Alexiou T, Hollis JH, Yu VY et al. Acute and chronic effects of endotoxin on cerebral circulation in lambs. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010, 298(3): 760-766.
- Zhao L, Chen YH, Wang H, Ji YL, Ning H, Wang SF et al. Reactive oxygen species contribute to lipopolysaccharide-induced teratogenesis in mice. *Toxicol. Sci.*, 2008, 103: 149-157.
- Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. М.: «Триада-Х», 2004. 144 с.
- Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Профилактика и лечение невынашивания беременности. Учебное пособие. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 73 с.
- Долгих Т.И., Кадцына Т.В., Проданчук Е.Г. Оценка системы гемостаза у беременных с врожденными пороками развития плода при наличии активного течения герпес-вирусных инфекций. *Международный научно-исследовательский журнал*, 2012, 5(5): 66-68.
- WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Edited by M. Unemo, R. Ballard, C. Ison, D. Lewis, F. Ndowa, R. Peeling. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2015.
- Рищук С.В., Важбин Л.Б., Ахунова Н.Р., Полянская А.А. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*, 2014, 4. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf>.
- Гриценко В.А., Рищук С.В., Важбин Л.Б., Ахунова Н.Р., Полянская А.А. Презентация методических рекомендаций ВОЗ по трихомонадной инфекции с комментариями авторов. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*, 2015, 1. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAG-2015-1.pdf>.
- Стернин Ю.И., Михайлов И.Б. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии: пособие для врачей. СПб.: ИнформМед, 2010. 32 с.
- Стернин Ю.И. Избранные вопросы системной энзимотерапии: монография. Под ред. академика РАН В.И. Мазурова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед, 2013. 116 с.
- Лыскова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3(3): 48-53.
- Menzel E, Runge S. Enzyme als Immunomodulatoren. *Allgemeinmedizin*, 1990, 19(1): 140-143.
- Kolomojts MI, Shorikov II. The effect of the preparation Wobenzym on the antioxidant protection indices and on the functional - morphological properties of the erythrocytes in a toxic lesion of the liver. *Lik Sprava (Ukraine)*, 1999, 5: 124-128.
- Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. Киев: «Морион», 2000. 320 с.
- Каганова М.А. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний придатков матки, пути их коррекции. Самара, 2007: 24.
- Guggenbichler J.P. Wobenzym und WOBEMUGOS wirken thrombolytisch. In: Systemische Enzymtherapie, 3. Arbeitstagung, Hamburg, 1987.
- Guggenbichler J.P. Einfluss hydrolytischer Enzyme auf Thrombusbildung und Thrombolysse. *Med. Welt*, 1988, 39: 277.
- Inderst R. Systemische Enzymtherapie. *Apoth. J.*, 1992: 52.
- Вавилева Т.В. Гемостазиология в клинической практике: пособие для врачей. СПб., 2005. 92 с.
- Шаповалова Е.А., Комаров Е.К., Зубжицкая Л.Б. Антифосфолипидный синдром и заболевания щитовидной железы у беременных. Актуальные проблемы современной эндокринологии: сб. трудов. СПб., 2001: 414.
- Шаповалова Е.А., Сельков С.А., Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Системная энзимотерапия привычного невынашивания беременности, связанного в антифосфолипидным синдромом. Системная энзимотерапия в гинекологии. СПб.: Человек, 2002: 41-54.