

# СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ

В АКУШЕРСТВЕ  
И ГИНЕКОЛОГИИ



Санкт-Петербургская Медицинская Академия  
Последипломного Образования

# **СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ**

**В  
АКУШЕРСТВЕ  
И  
ГИНЕКОЛОГИИ**

**лекция**

Профессор М. А. РЕПИНА



Санкт-Петербург  
1996



Серьезной проблемой большинства клинических дисциплин является все возрастающее применение различных химиопрепаратов, которые наряду с лечебным эффектом оказывают множество побочных действий. В этом отношении не является исключением и гинекология, где в списке медикаментов первое место принадлежит антибактериальным и гормональным средствам. К такому предпочтению препаратов предрасполагает природа гинекологических заболеваний – воспалительных полимикробной этиологии, гиперпластических и опухолевых, например, миомы матки, эндометриоз, гиперплазии эндометрия с сопутствующими маточными кровотечениями и др.

Для лечения этих заболеваний в настоящее время используют такие высокоэффективные препараты как агонисты гонадотропного релизинг-гормона (декапептил, золадекс и др.), прогестагены различного происхождения, комбинированные эстроген-прогестагенные средства, противовирусные, трихомонацидные, бактерицидные, антимикотические и др. (зовиракс, ацикловир, трихопол, атрикан, йенамазол, дифлюкан, далацин и многие другие). Следует также учитывать широкое внедрение различных химиопрепаратов в практику лечения определенных форм бесплодия, длительный прием гормональных препаратов для целей контрацепции или заместительной терапии в мено- и постменопаузе и многие другие аспекты использования медикаментов в гинекологии.

При длительном и массивном медикаментозном лечении всегда возникает вопрос о необходимости устранения или хотя бы уменьшения его побочных эффектов, ограничении неблагоприятного влияния на системы и органы, состояние гомеостаза, иммунитета, гемокоагуляцию и др. Очевидно, что достичь этого можно двумя путями:

- 1) сочетанным назначением традиционных химиопрепаратов со средствами системного влияния нативного происхождения, которые, относясь к протеолитическим энзимам, также обладают противовоспалительным, противоопухолевым действием и, вызывая синергичный эффект, позволяют уменьшить разовые и курсовые дозы базовых препаратов, а также одновременно защищают организм от побочного воздействия химио- и гормонотерапии;
- 2) отказом в ряде случаев от традиционных лекарственных средств с заменой их препаратами, имеющими те же эффекты (противовоспалительный, противоотечный и др.), но более физиологичными по своему происхождению и механизму действия.



Современная медицина располагает такими препаратами, представляющими собой различные сочетания энзимов, выделенных из животных и растительных источников. В виде отдельных лекарственных форм эти препараты, называемые ферментными, длительное время с успехом применяются в нашей стране: при воспалительных гнойно-некротических процессах и их последствиях (сальпингоофорит, трубное, перитонеальное бесплодие) используют трипсин, химотрипсин, ронидазу, рибонуклеазу, коллагеназу, лидазу и др., при заболеваниях системы пищеварения — пепсин, панкреатин и др., в качестве антигипоксического средства — цитохром С. Следует отметить, что большинству энзимных препаратов придают вспомогательное значение, используя их в качестве средств симптоматической или в лучшем случае реабилитационной терапии — для восстановления отдельных функций организма.

Между тем в международной и особенно европейской медицинской практике лечение сочетаниями энзимов или системная энзимотерапия как самостоятельное направление медикаментозной терапии при многих тяжелых заболеваниях используется уже в течение нескольких десятилетий.

Ферменты или энзимы являются катализаторами (ускорителями) биохимических реакций и присутствуют везде, где протекают такие реакции — в растениях и живых формах — от микроорганизмов до человека. Они относятся к протеинам (белкам), состоящими из аминокислот и имеют узкую или специфическую направленность. Каждый энзим воздействует на определенную биохимическую реакцию. Поэтому их называют реакционно-специфическими биокатализаторами. Специфичность действия энзимов объясняет их многообразие: число известных на сегодня энзимов достигает 3000.

В биохимических реакциях участвует не вся молекула энзима, а лишь ее активный или каталитический центр. Для объяснения механизма воздействия энзима на субстрат предложены две наиболее вероятные гипотезы — 1) модель жесткой матрицы, предполагающая, что форма активного центра энзима четко соответствует форме молекулы субстрата (модель “ключ-замок”) и 2) модель индуцированного соответствия, в которой допускается возможность конформационного изменения в молекуле энзима, необходимого для его связывания с субстратом.



Основная часть энзимов способствует разрушению субстрата, на который воздействует (катаболический процесс), некоторые же участвуют в биосинтезе тех или иных субстанций (анаболический процесс). Эта особенность отражена в номенклатуре и классификации энзимов: международным биохимическим комитетом выделено шесть основных классов, охватывающих энзимы, обеспечивающие всю жизнедеятельность организма - от катализа окислительно-восстановительных энергетических реакций до биосинтеза жирных кислот, стероидных гормонов, обеспечения системы иммунитета, функции гемостаза и текучести крови и др. процессов.

Значительное место в классификаторе отведено протеолитическим энзимам – пептидазам и протеиназам (протеазам), которые обеспечивают гидролиз белков (протеинов) и полипептидов до пептидов и аминокислот. Выделяют 4 основные группы протеолитических энзимов: 1) кислые протеиназы (например, пепсин), 2) протеиназы, содержащие в активном центре цистеин (например, папаин), 3) нейтральные протеиназы (например, трипсин), 4) щелочные протеиназы, к которым относится большая часть протеиназ бактерий.

В настоящее время отмечен значительный интерес к протеиназам как факторам, обладающим мощным воздействием на организм. Изучаются и уже получены ответы на многие вопросы, среди них: 1) возможность абсорбции энзимов, являющихся большими молекулами (макромолекулами) в желудочно-кишечном тракте при энтеральном (оральном) введении их в виде лекарственных форм, 2) возможность их антигенного влияния на организм: являясь белками, чужеродные для организма энзимы при их введении могут воздействовать как антигены. Такие состояния хорошо и давно известны как аллергические реакции на потребление отдельных пищевых продуктов (земляники, грибов, рыбы, яиц и др.) с их фактической непереносимостью многими людьми; 3) механизм транспорта энзимов к месту реакции, 4) механизм действия на системном и органном уровне, 5) эффективность разных лекарственных форм энзимов, показания и противопоказания к лечению и профилактике тех или иных заболеваний.

Возможность абсорбции макромолекул энзимов через кишечник была доказана после выполнения цикла серьезных исследований, посвященных гистологической структуре и функции кишечного эпителия. Известно, что помимо обычных эндотелиальных клеток или обычных энтероцитов в тонкой кишке имеются специфические



энтероциты. Специфические энтероциты (М-клетки) содержат микроворсины, которые тесно связаны с иммунокомпетентными клетками: в базальной части клеток и между ними содержатся Т-лимфоциты, а под эпителием кишки расположены макрофаги и В-лимфоциты. Специфические энтероциты обеспечивают основной транспорт макромолекул энзимов из кишечника в сосудистую систему. При этом иммунокомпетентные клетки контролируют поступление макромолекул, обладающих чужеродными для организма антигенными свойствами (например, поступление токсинов энтеробактерий). Этот феномен может считаться первой линией защиты от массивной антигенной интервенции из кишки.

Вторым защитным механизмом является быстрое связывание поступающих в сосудистое русло белков, в том числе – энзимов с субстанциями, блокирующими (закрывающими) их антигенные свойства. Субстанции, связывающие протеолитические энзимы в сосудистой системе, называют антипротеазами или антипротеиназами. В последние годы (1980-1995) работами ряда авторов изучены физико-химические свойства и функция антипротеаз (Konig W., Klein R., James R. и др.). Установлено, что антипротеазы относятся к макроглобулинам, составляя до 10 % от общего белка плазмы, содержатся в других жидкостях организма (внесосудистая внеклеточная жидкость, лимфа, молозиво).

К антипротеазам относят  $\alpha 2$ -плазмин-ингибитор, антитромбин и многие др., но наиболее исследованы  $\alpha 1$  антитрипсин и особенно  $\alpha 2$  макроглобулин.

На примере  $\alpha 2$  - Макроглобулина ( $\alpha 2M$ ) можно проследить механизм защиты организма от антигенного воздействия энзимов и механизм их транспорта после поступления в сосудистую систему через стенку тонкой кишки.  $\alpha 2M$  продуцируют клетки печени (гепатоциты), фибробласты\* и макрофаги. Его концентрация в плазме составляет 3-4 г/л.  $\alpha 2M$  влияет на многие реакции системы иммунитета: тормозит ответ клеток на воздействие ряда митогенов, связывает ионы некоторых металлов – никеля, цинка и др., связывает липополисахариды, цитокины, стимулирует лимфо- и гранулоцитоз и др. Одной из главных функций  $\alpha 2M$  является его неспецифическая протеазао-связывающая способность: при встрече с  $\alpha 2M$  молекула энзима проникает в

\* фибробласт – клетка, происходящая из определенных образований эмбриона (механхимы) и продуцирует клетки соединительной ткани



макромолекулу  $\alpha 2M$ , оказываясь в “ловушке”. При этом образуется активный комплекс или активизированный  $\alpha 2M$  (в отличие от естественного или нативного, то есть не связанного с протеазой). Во время образования такого комплекса происходит маскировка нежелательного антигенного влияния энзима, и при этом частично или полностью сохраняются его протеолитические свойства, которые выражены со стороны свободного от захвата, то есть активного участка протеазы. В таком моделированном или связанном с  $\alpha 2M$  виде энзим транспортируется к области, где должна проявиться его функция.

Действие энзимов многообразно по существу жизнедеятельность всех биологических систем, к которым можно отнести и человека, зависит от энзимов. Применительно к протеазам это означает их участие в иммунном ответе на любые воздействия на организм, то есть влияние на функцию системы иммунитета; это означает их участие в функции системы гемостаза или обеспечении динамического равновесия между коагуляционным и антикоагуляционным потенциалом, что защищает организм от тромбозов и тромбоэмболических осложнений; их участие в ограничении реакций местного воспалительного ответа (отек, гиперемия, усиленный биосинтез простагландинов с развитием болевого синдрома и проч.) и многих других процессах.

Учитывая значение системы иммунитета для организма, представляется целесообразным детальнее обсудить влияние энзимов и энзимотерапии на эту важнейшую систему.

В простейшем представлении система иммунитета обеспечивает распознавание, связывание и уничтожение чужеродных организму субстанций (антигенов). Первым этапом на этом пути является образование антител, их соединение с антигенами, то есть формирование комплексов антиген-антитело.

Как и всякой другой, иммунной системе принадлежат определенные органы и ткани: селезенка, вилочковая железа, лимфатические узлы, лимфоидные скопления и фолликулы в разных тканях, например, бляшки Пейера в эпителии тонкой кишки, а также иммунокомпетентные клетки или клетки-регуляторы и исполнители: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, большие гранулярные лимфоциты или нулевые клетки.

Функциональную роль иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе определяют рецепторы, располагающиеся на их поверхности: в субпопуляциях Т-лимфоцитов рецептор ТЗ(СДЗ) отвечает за



распознавание чужеродных антигенов, активизацию Т-клеток; рецептор Т4 (СД4) маркирует клетки-помощники, которые одновременно обладают и цитотоксическим действием; рецептор Т8 (СД8) – маркер супрессии или подавления иммунного ответа, а также и цитотоксичности Т-клеток.

При активизации Т-лимфоцитов на них появляется рецептор, ответственный за связывание интерлейкина (ИЛ-2).

В-лимфоциты обладают способностью трансформироваться в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины; антигены В-лимфоцитов способствуют связыванию иммунных комплексов.

К иммунокомпетентным клеткам примыкают моноциты – макрофаги. Моноциты, как и лимфоциты, продуцирует костный мозг. Попадая в сосудистое русло, моноциты быстро мигрируют через капилляры во внеклеточную жидкость и окружающие ткани, превращаясь в тканевые макрофаги. Макрофаги локализуются в серозных полостях, лимфатических узлах, в разных органах и тканях, в периваскулярных пространствах и способствуют распознаванию чужеродных антигенов, участвуют в фагоцитозе и других функциях системы иммунитета. Например, активированные макрофаги генерируют фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), индуцируют лимфоидный каскад, освобождающий интерлейкины, что способствует многократной активации и стимуляции различных субпопуляций лимфоцитов и разворачиванию полномасштабного иммунного ответа на агрессию.

Многие реакции организма, такие как ответ на чужеродный агент в виде воспаления, связывание и фагоцитоз иммунных комплексов и др. осуществляются при посредничестве системы иммунитета (иммуномедиаторные реакции). В этих реакциях значительно участие клеток нелимфоидного ряда – нейтрофильных, базофильных и эозинофильных гранулоцитов.

В разрушении (лизисе) чужеродных антигенов важная роль принадлежит активизации комплемента. Комплемент (complement или С) представляет собой систему сывороточных белков, причем в его номенклатуре индивидуальные белковые компоненты обозначают арабскими цифрами, а детали, фрагменты компонентов – строчными латинскими буквами. Так, например, первый и очень важный для иммунного ответа компонент системы комплемента – С1 состоит из трех субкомпонентов: С1q, С1r и С1s, С1q представляет собой





коллагеноподобный белок, фиксированный на иммуноглобулине G, может комбинироваться с комплексом антиген-антитело и инициирует последовательную цепь (каскад) молекулярных иммунных реакций. В результате происходит разрушение антигена (бактериальной клетки, клетки, пораженной вирусом).

Антитела представляют собой иммуноглобулины, продуцируемые В-лимфоцитами и состоят из двух тяжелых и двух легких цепей полипептидов. Антигенный состав тяжелых цепей различен, что позволяет выделять пять типов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE и IgD. Цепи каждого иммуноглобулина разделены на участки или домены. Домены, находящиеся в неменяющейся, постоянной (константной) части цепи, обозначают CH1, CH2, ..., а находящиеся в меняющейся или переменной области – Vh, Vl... В настоящее время особое внимание привлечено к домену CH2 как области, способной связывать иммуноглобулин с системой комплемента. Иными словами, домен CH2 (состоящий из четырех определенных аминокислот) является центром взаимодействия активированной системы комплемента и иммуноглобулинов (антител) в ответ на травму, опухолевой или воспалительный процесс.

Исследования, посвященные функциональному значению иммуноглобулинов, позволили также выделить понятие “сверхсемьи (суперсемьи) иммуноглобулинов”. Помимо иммуноглобулинов всех классов в нее включен ряд других молекул: рецепторы Т-лимфоцитов, распознавательные знаки иммуноцитов\* или СД-знаки, адгезивные или связывающие молекулы, активизирующие знаки, некоторые цитокины и рецепторы для цитокинов. От взаимодействия (на молекулярном уровне) всех указанных компонентов суперсемьи зависит как нормальная функция системы иммунитета, так и многочисленные ее нарушения или заболевания иммунной системы.

Исследования последних лет прояснили некоторые механизмы взаимодействия, контакта или адгезии клеток. Было показано, что на поверхности клеток (тромбоцитов, лимфоцитов, эндотелиальных и др. клеток) имеются рецепторы (по структуре относятся к гликопротеинам), которые по существу определяют функциональную принадлежность каждой клетки, пути передачи информации и взаимодействие клеток (рецепторов других клеток). Предложены: коллективный термин для

\* Иммуноцит – высокодифференцированный лимфоцит, предшественник В-лимфоцита



этих рецепторов – адгезивные молекулы и номенклатура – СД. В результате субпопуляция Т-лимфоцитов с рецептором Т4 (хелперов или помощников) получила название СД4, субпопуляция лимфоцитов Т8 (супрессоров) – СД8 и др.

В настоящее время представления о функции адгезивных молекул значительно расширились: показано их значение в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, метастазировании опухолевых клеток, развитии реакций воспаления и в любых иммунных реакциях в целом. При стрессовых ситуациях (шок, кровопотеря) адгезивные молекулы чрезвычайно быстро (в течение минут) экспрессируют, что обеспечивает их быструю адгезию с различными клетками и иммунологически активными субстанциями (например, тромбоцитами, нейтрофильными гранулоцитами и др.). Значителен интерес к адгезивной молекуле СД44, которую называют самонаводящимся рецептором. Она обладает большим числом функций: участвует в связывании (сцеплении) лимфоцитов с сосудистым эндотелием, обеспечивает метастазирование опухолевых клеток и др.

В развитии локальных и генерализованных форм воспаления вплоть до инфекционно-токсического шока отводят значительную роль антигенам (рецепторам) на макрофагах, гранулоцитах и антигенам на клетках эпителия, то есть адгезивным молекулам СД11 (функционирующий антиген лейкоцита, или Leukocyte Functionig Antigen – LFA) и СД54 (молекула, обеспечивающая адгезию клеток между собой, или Inter Cellular Adhesion Molecule – ICAM-1): грамм (–) бактерии выделяют большие количества эндотоксина – липополисахаридного комплекса, который активизирует LFA и ICAM-1. В результате происходит адгезия (прилипание) лейкоцитов, эритроцитов к эндотелию, нарушается микроциркуляция, способствуя полиорганной недостаточности, артериальной гипотензии, степень которых и определяет исход токсического шока.

Очевидно, что блокада активации указанных рецепторов (то есть адгезивных молекул LFA-1 и ICAM-1) может снизить риск тяжелого воспалительного ответа на инфекционный агент. Поэтому разрабатываются способы производства антител к LFA-1 и ICAM-1. Но простейшим вариантом блокирования их чрезмерной активности является системная энзимотерапия.



Важная роль в функционировании “суперсемьи” принадлежит цитокинам, представляющим собой молекулы “короткого ряда”, то есть состоящие из мелких полипептидов. Продукцию цитокинов преимущественно осуществляют моноциты – макрофаги, лимфоциты, клетки РЭС. В целом генерация и деградация цитокинов – это сложный биологический процесс с участием многих субстанций, в том числе – протеолитических энзимов и антипротеаз, например,  $\alpha 2M$ .

Число молекулярных субстанций, которые относят к цитокинам, непрерывно растет: интерфероны, интерлейкины (ИЛ1, 2 ... 8 и др.), многочисленные факторы роста (эпидермальный фактор роста, гепарин-связывающие факторы роста из тромбоцитов, инсулиноподобные факторы роста и др.), эритропоэтин, факторы некроза опухоли ( $\alpha$  и  $\beta$ ) и др.

Функции цитокинов многообразны. Являясь медиаторами (посредниками), они по существу запускают клеточный ответ через взаимодействие с рецепторами, расположенными на поверхности различных клеток, находящихся как с области здоровых, так и поврежденных тканей.

У цитокинов короткий период полураспада, а непродолжительное воздействие на клетки-мишени отличается разнообразием механизмов, что связано с вариантами их активности: эндокринным (действуют подобно гормонам), аутокринным (действуют непосредственно на те клетки, которые их производят) и паракринным (действуют на клетки, соседние с производящими цитокины).

Значение цитокинов для регуляции важнейших функций клеток организма становится понятным, если вспомнить сложность процессов клеточной физиологии, необходимость постоянного обновления клеток (пролиферация, дифференциация), постоянного биосинтеза клетками тех или иных субстанций и проч. Цитокины как компоненты системы иммунитета фактически контролируют все указанные процессы, действуя как в норме, так и в патологии. Это хорошо видно на примере фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor – TNF). TNF $\alpha$  является цитокином, обладающим цитотоксической активностью, а поэтому играет заметную роль в защитных противоопухолевых и инфекционно-воспалительных механизмах, включая воздействие на клетки, содержащие ВИЧ. В то же время TNF не влияет на здоровые клетки. Он относится к макроглобулинам и генерируется в двух формах



( $\alpha$  и  $\beta$ ) теми же клетками системы иммунитета, что и другие цитокины: моноцитами – макрофагами (основной источник), Т-лимфоцитами с рецепторами CD4 и CD8, активизированными В-лимфоцитами и клетками – естественными киллерами\*.

С TNF тесно взаимодействуют интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), которые имеют те же источники происхождения (моноциты-макрофаги) и являются медиаторами многих постоянных процессов в организме – гемостазиологических, иммунологически эндокринных, воспалительных и др.

В то же время чрезмерная продукция и активация цитокинов вызывает ряд нежелательных эффектов. Например, при высоких концентрациях TNF- $\alpha$  возникают его большие полимеры, которые действуют патогенно, способствуют развитию токсического шока, кахексии (онкологические заболевания, СПИД). В свете новых данных о роли цитокинов в клеточном ответе пересматриваются некоторые представления об этиологии и патогенезе таких гинекологических заболеваний как миома матки и эндометриоз: показано, что перед развитием нового эндометриоидного экспланта на брюшине наблюдается активация макрофагов, генерирующих эндотелиальный фактор роста, а в развитии миомы матки участвует эпидермальный фактор роста.

Циркуляция и транспорт цитокинов к месту их воздействия (к клеткам, обладающим специфическими для соответствующих цитокинов рецепторами) осуществляется при связывании их с активизированными  $\alpha$ 2M комплексами. Высокое сродство к активированному  $\alpha$ 2M имеют такие цитокины как TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и др. При отсутствии или исчезновении потребности в таком активированном комплексе он разрушается протеолитическими энзимами, что является важным защитным механизмом: выше отмечено, что избыток цитокинов – решающий фактор в поддержании и усилении патологических процессов – хронического воспаления, пролиферации и других опасных тканевых ответов, тяжелой деструкции тканей.

---

\* Естественные или натуральные киллеры – недавно обнаруженная популяция отмеченных выше гранулярных лимфоцитов, которые, активируясь под воздействием интерферона, способны спонтанно уничтожать опухолевые клетки и клетки, пораженные вирусом.



Доказано их участие в развитии гломерулонефрита, фиброза печени (результат усиленной активности трансформирующего фактора роста), фиброза легких, кахексии при злокачественных новообразованиях и СПИДе (результат повышенной активности и концентрации TNF- $\alpha$ ), токсического шока (результат чрезмерной активации TNF- $\alpha$  и ИЛ-1).

Причины усиленной (неконтролируемой) генерации цитокинов различны. Часто это зависит от наличия в тканях отложений фибрина и иммунных комплексов.

Таким образом, гипертрофированный ответ системы иммунитета и ее отдельных звеньев на различные патологические агенты и процессы не только не желателен, но и опасен для организма. Для обозначения баланса между контролем и бесконтрольностью, пользой и вредностью иммунных ответов на постоянные для организма экзо- и эндогенные воздействия используют термин “иммуногемеостаз”, который отражает необходимое равновесие в реакциях иммунной защиты.

К механизмам, регулирующим уровень ответа на патогенный агент, относят супрессивную функцию T8 (CD8) лимфоцитов сигнальных молекул (это энзимы, простагландины, гормоны, цитокины, различные внеклеточные компоненты) и др. факторы.

Характерным примером нарушения иммуногемеостаза являются аутоиммунные заболевания или болезни иммунных комплексов. Их причины интенсивно изучают в последние десятилетия. Хорошо известно, что организм обладает толерантностью (устойчивостью или отсутствием иммунного ответа) к собственным антигенам, так как в периоде антенатального развития плода происходит блокирование и удаление клонов клеток, направленных против аутоантигенов. Поэтому постоянный иммунный ответ по типу образования комплексов антиген-антитело является механизмом защиты в отношении чужеродных антигенов и высоко эффективен при условии быстрого удаления образующихся комплексов из организма.

Условно выделяют три стадии образования и удаления (элиминации) комплексов антиген-антитело: 1) избыток антигена. Небольшие комплексы антиген-антитело, появляющиеся на этом этапе, легко разрушаются макрофагами и другими клетками мононуклеарной фагоцитарной системы. При этом выявлена следующая особенность функции макрофагов: их активизацию к фагоцитозу стимулируют небольшие количества комплексов антиген-антитело, тогда как



избыточные, значительные концентрации таких комплексов, напротив, тормозят, блокируют фагоцитарную активность макрофагов; 2) иммунные реакции протекают на фоне снижающихся количеств антигена; 3) избыток антител. Образуются большие комплексы антиген-антитело, которые удаляются РЭС.

В ряде случаев процесс естественного удаления комплексов нарушается или элиминация затруднена в связи с их избыточным количеством: иммунные комплексы продолжают циркулировать в сосудистой системе и начинают откладываться в тканях (почечные клубочки, сосудистый эндотелий и др.). Так как высокие концентрации иммунных комплексов (ИК) блокируют фагоцитарную реакцию макрофагов, то их удаление (разрушение) еще более затрудняется.

При участии системы комплемента ИК способствуют дальнейшему повреждению тканей и развитию реакции хронического воспаления с постоянным выделением продуктов распада и токсинов. Продукты деградации тканей, также являясь чужеродными для организма, стимулируют образование новых комплексов антиген-антитело, появление клонов аутоиммунных В-лимфоцитов, чрезмерная активизация которых способствует постоянной генерации аутоантител. Процесс принимает прогрессирующее хроническое течение с клиникой аутоиммунного заболевания (гломерулонефрит, различные варианты диффузных заболеваний соединительной ткани и проч.).

Протеолитические энзимы являются участниками фактически всех иммунных процессов:

- 1) оказывают воздействие на отдельные компоненты системы иммунитета, включая иммунокомпетентные клетки, антитела, комплемент и др.
- 2) обладают иммуномодулирующим эффектом, что обеспечивает именно ту степень иммунного ответа, которая необходима, но не ниже и не выше требуемого уровня;
- 3) влияют на клетки мононуклеарной фагоцитарной системы, оказывая прямое стимулирующее действие на процессы фагоцитоза, секреторную активность макрофагов, естественных киллеров, других фагоцитов.

Модулирующее воздействие протеолитических энзимов, включая препараты для энзимотерапии, проявляется в достижении необходи-



мой (оптимальной) активности различных клеток, участвующих в иммунологических реакциях, включая сосудистый эндотелий, моноциты-макрофаги, тромбоциты, иммунокомпетентные клетки и др. По мнению Kunze, 1992, энзимы оказывают влияние на число, плотность (степень экспрессии) клеточных рецепторов и других клеточных (сигнальных) знаков, входящих в большую семью иммуноглобулинов. В результате таким образом регулируется иммунный ответ, ограничивается возможность нежелательных иммунологических эффектов, например, экспрессия адгезивных молекул и сила адгезии клеток. Так как экспрессия адгезивных молекул является важным механизмом в метастазировании опухолевых клеток, развитии воспаления (например, адгезия лейкоцитов клеткам эндотелия), то понятно значение возможности регулировать эти процессы с помощью энзимотерапии (табл. 1).

Иммуномодулирующие свойства энзимов проявляются в их влиянии на продукцию и удаление цитокинов; энзимы индуцируют генерацию ИЛ-1, ИЛ-2, других интерлейкинов и цитокинов, но также блокируют их чрезмерную генерацию, обеспечивают инактивацию и удаление “опасных” цитокинов из поврежденных областей.

Выше отмечена роль иммунных комплексов в развитии тяжелых хронических и аутоиммунных заболеваний. Энзимы даже в небольших концентрациях способствуют расщеплению и элиминации циркулирующих ИК, а в высоких концентрациях осуществляют ревизию мембранных депозитов ИК. В результате удаления ИК из циркуляции возобновляется способность моноцитов-макрофагов и других фагоцитов освобождать организм от антител и, следовательно, — от образования новых ИК. Расщепление и элиминация иммунных комплексов является основой эффекта системной энзимотерапии при аутоиммунных заболеваниях.

Энзимы оказывают модулирующее действие на фагоцитоз: так как гиперактивация фагоцитарной системы приводит к нежелательным эффектам, например, потере способности макрофагов к расщеплению иммунных комплексов, то разрушение и удаление ИК с помощью энзимотерапии способствует восстановлению нормального состояния мононуклеарной фагоцитарной системы (табл. 2).

Важным свойством протеолитических энзимов является их воздействие на систему гемокоагуляции и в первую очередь — способность



Таблица 1  
Состояния и заболевания, для которых характерны нарушения регуляции системы иммунитета (Kunze, 1994)

Иммунологические структуры и функции	Травмы	Вирусные инфекции	Аутоиммунные заболевания	Опухоли
Иммунные комплексы	нет	+	+	++
Аутоантитела	нет	++	++	+
Активация комплемента	+	+	+	+
Адгезивные молекулы	++	+	+	+
Цитокины воспаления	++	++	++	++
Усиление активности Т-лимфоцитов	?	+	++	+
Цитотоксичность (Т-лимфоциты, НК)	нет	+	нет	+

Таблица 2  
Влияние протеолитических энзимов на систему иммунитета

Процессы	Действие
Цитотоксичность макрофагов	Повышает
Активация натуральных киллеров (НК)	Повышает
Выработка фактора некроза опухоли	Повышает
Индукция фагоцитоза	Повышает
Регуляция продукции интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6)	Повышает Снижает
Циркуляция иммунных комплексов	Снижает
Активация иммунных комплексов	Снижает





растворять отложения фибрина в сосудах, тем самым восстанавливая периферический кровоток (в случаях синдрома ДВС), облегчая разрушение тромбов (в случаях тромбоза, тромбоэмболических осложнений). Эта особенность энзимов представляется также весьма существенной, и при истощении собственного фибринолитического потенциала в организме, что характерно для состояний хронического воспаления, онкологических заболеваний, для лиц пожилого возраста и др., так как нарушение динамического равновесия между свертывающим и противосвертывающим потенциалом резко усиливает риск тромботических осложнений.

Активация фибринолиза, контролирующего сохранность и проходимость сосудистой системы, является сложным процессом. Схематично его можно представить как взаимодействие неактивного предшественника фибринолизина или плазмина (плазминогена) и его естественных активаторов, относящихся к протеазам (например, урокиназа). Все компоненты этого сложного процесса, именуемого системой фибринолиза, содержатся в контактирующих друг с другом клетках крови и сосудистого эндотелия.

Так как истощение, недостаточность системы фибринолиза – это, по существу, недостаточность естественных протеиназ, обеспечивающих необходимый уровень фибринолитической активности, то становится понятной эффективность назначения экзогенных протеиназ (трипсин, химотрипсин, стрептокиназа и др.) для лечения тромбозов.

В развитии тромбоэмболических осложнений участвуют тромбоциты. Их адгезивно-агрегационные свойства во многом зависят от уровня экспрессии соответствующих адгезивных молекул (см. выше) и от содержания тромбоксанов. Тромбоксаны, как и простагландины, относятся к полиеновым жирным кислотам и контролируют степень агрегации тромбоцитов.

По нашим данным, усиление адгезивно-агрегационных свойств, а также снижение фибринолитической активности крови наблюдается у женщин в возрасте мено- и постменопаузы (табл. 3).

Очевидно, что усиление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, наряду с повышением их количества и угнетением фибринолиза является свидетельством возрастающего риска сердечно-сосудистых осложнений у пожилых лиц (инфаркт, инсульт и др.).

Контроль за состоянием гемостаза – сложный процесс. Наряду с



Таблица 3

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, фибринолитическая активность и антитромбин III у женщин в периоде мено- и постменопаузы (M ± m)

Показатели	Небеременные женщины репродуктивного возраста (n=380)	Женщины в возрасте мено- и постменопаузы
Число тромбоцитов венозной крови 10/л	300,1 ± 5,3	397,4 ± 83,3
Адгезивно-агрегационная активность, %	25,4 ± 1,2	43,1 ± 4,8
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	92,8 ± 3,8	147,8 ± 8,2
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	95,0 ± 2,8	145,6 ± 12,3
Фибринолитическая активность, %	15,5 ± 0,7	3,0 ± 1,2
Лизис эуглобулинов, мин	9,1 ± 1,2	14,9 ± 1,7
Антитромбин III, %	100,6 ± 7,3	91,2 ± 3,5

Таблица 4

Концентрация липопротеинов у женщин в возрасте мено- и постменопаузы (M ± m)

Показатели	
Общий холестерин, ммоль/л	5,92 ± 1,2
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,1 ± 0,9
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,64 ± 0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,27 ± 0,4



протеолитическими энзимами (плазмин и др.) в нем участвуют и их ингибиторы –  $\alpha 2M$ ,  $\alpha 1A$ , активатор С1 комплемента,  $\alpha 2$ - антиплазмин и другие антипротеазы. Функция антипротеаз заключается в удалении избытка плазмينا за счет образования с ним соединений, комплексов, которые в дальнейшем разрушаются клетками мононуклеарной фагоцитарной системы. Этот процесс позволяет сохранять нормальный уровень фибринолитической активности, избегая чрезмерного, опасного в плане кровотечения фибринолиза.

В более ранних исследованиях (Rinderknecht H. et al, 1974) показано, что комплексы протеаз (трипсина) с антипротеазами ( $\alpha 2M$ ) обладают также тромбиноподобной активностью, способствуя развитию синдрома ДВС.

Таким образом, антипротеазы как бы уравнивают антикоагулянтное действие протеаз. В то же время в эту характеристику антипротеаз не совсем укладывается функция антитромбина III (А III), обладающего выраженной антитромбиновой активностью, резко усиливаемой в присутствии гепарина (кофактор А III). Полагают, что гепарин вызывает конформационное изменение молекулы А III, что позволяет ему, связываясь с протеазами (трипсин, плазмин, химотрипсин), блокировать действие тромбина и активированных факторов IX, X, XI и XII. Поэтому недостаточность А III предрасполагает к тромбозам и тромбоземболическим осложнениям. Как видно из табл. 3, в пожилом возрасте наряду с угнетением системы фибринолиза снижается и активность А III.

Нормализующее влияние протеаз на систему гемостаза и профилактику тромботических осложнений, несомненно, также связано с их воздействием на липидный обмен.

Собственные исследования показали, что у женщин в возрасте мено- и постменопаузы повышен уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов (табл. 4).

Как показали данные D. Hall et al, 1982, и др., системная энзимотерапия нормализует показатели липопротеинов, на 25 % снижая их “опасный” уровень через несколько недель после начала лечения.

Помимо влияния энзимов на иммунную, свертывающую и другие системы, они оказывают и местное воздействие. Это особенно наглядно прослеживается на примере воспалительного процесса. Как известно, воспаление – это общебиологическое проявление неспецифической



реакции защиты на агрессию в виде инфекции, травмы, опухолевого процесса и проч. Многим поколениям медиков хорошо знакомы классические признаки воспаления — отек, боль, гиперемия, локальное повышение температуры и нарушение функции органа. Эти признаки отражают патофизиологический процесс воспаления в виде ухудшения микро-кровотока с дилатацией периферических сосудов, изменением их проницаемости, стазом форменных элементов и активацией вначале сосудисто-тромбоцитарного, затем — коагуляционного звена системы свертывания крови.

Повышение проницаемости сосудистой стенки способствует выходу части плазмы, белков и форменных элементов (нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов) в интерстиций. Развивается отек, находящиеся вне сосудов прокоагулянты (белки) становятся участниками реакций защиты и локализации очага воспаления за счет выпадения фибрина, отграничивающего пораженный участок, орган. Нарушения микрокровотока приводят к развитию локального внутрисосудистого свертывания (локального синдрома ДВС), что связано с усилением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов и выделением разрушенными эритроцитами кровяного тромбопластина (активация внутренней системы гемостаза). Механическое растяжение тканей за счет отека, лейкоцитарной инфильтрации и др., а также — выделение медиаторов воспаления (брадикинина, гаптоглобина, гистамина, СРБ, простагландинов и др.) поддерживает и усиливает болевой синдром.

Воспалительный процесс протекает с участием различных компонентов иммунной системы — иммунокомпетентных клеток, моноцитов-макрофагов, адгезивных молекул, иммуноглобулинов и др. субстанций при обязательном их взаимодействии с протеазами организма.

Если иммуногемеостаз не нарушен, то уже на ранних этапах воспаления начинаются процессы его обратного развития и регенерации пораженных тканей, которые протекают с обязательным участием макрофагов и протеаз. При недостаточности иммунных механизмов воспалительная реакция полностью не устраняется, процесс переходит в хроническую стадию, развиваются аутоиммунные реакции, сопровождающиеся отложением иммунных комплексов, постоянным образованием антител к измененным тканям, продуктам их распада и проч., поддерживая состояние хронического воспаления и аутоиммунизации.



**Таблица 5**  
**Состав препаратов, используемых для системной энзимотерапии**

<b>Состав</b>		<b>Вобэнзим</b>	<b>Флогэнзим</b>
Энзимы растительного происхождения	Папаин, мг	60,0	нет
	Бромелаин, мг	45,0	90,0
Энзимы животного происхождения	Трипсин, мг	24,0	48,0
	Химотрипсин, мг	1,0	нет
	Панкреатин, мг	100,0	нет
Препарат витамина Р	Рутин, мг	50,0	100,0

## ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ

- Воспалительные заболевания (острые, хронические)
- Травматические повреждения тканей и их оперативное лечение
- Заболевания сосудов (тромбоз, посттромботические состояния и др.)
- Ревматизм, аутоимунные заболевания
- Вирусные заболевания (ВИЧ, опоясывающий лишай)
- Онкологические заболевания
- Злокачественные заболевания крови
- Фиброзно-кистозная мастопатия
- Хирургия – для улучшения репаративных процессов



Эффективным методом воздействия на реакции воспаления, иммуно-гомеостаз, систему гемокоагуляции и другие параметры организма является системная энзимотерапия. В настоящее время создан ряд препаратов для системной энзимотерапии, среди которых лидируют Вобэнзим, Флогэнзим, (фирма Mucos Pharma, ФРГ). Препарат Вобэнзим зарегистрирован в нашей стране и в течение последних двух лет используется в клинической практике ряда медицинских дисциплин.

Энзимные препараты для орального применения имеют растительное, животное происхождение (табл. 5).

Представленный перечень областей применения не исчерпывает всех терапевтических возможностей энзимных препаратов.

Так как энзимы являются макромолекулами, то резорбции в кишечнике подвергается лишь их небольшая часть (7-44 %). Показано, что из кишечника резорбируется только 26 % трипсина, 14 % химотрипсина, 18% панкреатина, 6 % папаина. Поэтому для достижения необходимой дозы активной формы энзимов на разовый прием назначают 10 и более таблеток. В этом случае через 2-4 часа в сыворотке крови содержится до 30 % активного комплекса, в тканях - около 10 %, в моче – до 15 %, в кале – 50 %.

Показано, что оральные энзимы как и другие макромолекулярные и жирорастворимые лекарства дольше задерживаются и накапливаются в опухолях, областях ран, воспаления, тромбоза, что объясняют гиперваскуляризацией этих областей за счет активного ангиогенеза, повышенной сосудистой проницаемостью и менее выраженным, чем в здоровых тканях, развитием лимфатических сосудов (Maeda H. et al, 1987).

Необходимость использования больших доз энзимов ставит вопросы относительно их безопасности.

Безопасность препаратов проверена по следующим параметрам:

- 1) токсичность, 2) мутагенность, 3) влияние на эмбриогенез,
- 4) канцерогенность.

Изучение токсичности препарата Вобэнзима показало, что средней летальной дозы можно достичь при введении животным 15 г/кг препарата в сутки, что сравнимо с ежедневным приемом 3.750 таблеток. Симптомов интоксикации не получено ни при длительном, ни тем более при однократном или повторном назначении препарата.



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭНЗИМНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- противовоспалительный;
- противоотечный;
- тромболитический;
- анальгетический;
- иммуномодулирующий;
- противовирусный;
- противоопухолевый;
- улучшение реологии крови;
- улучшение репарации тканей;
- нормализация липидного обмена;
- элиминация иммунных комплексов.

К числу редко встречаемых, но возможных побочных эффектов относят сонливость, диспепсические явления (главным образом – метеоризм, диарея, специфический запах стула, ухудшение аппетита), а также – перианальный зуд, аллергические реакции, потерю веса.

Не выявлено мутагенного и канцерогенного действия оральных энзимов. Влияние на эмбриогенез (задержка оссификации у плодов крыс) получено при назначении супервысоких доз (4 г/кг).

Таким образом, можно говорить о высоком уровне безопасности и хорошей переносимости препаратов системной энзимотерапии.

Противовоспалительное действие энзимов вполне сравнимо с действием многих препаратов. Кроме того, энзимы усиливают эффект антибактериальных средств (табл. 6). Показано, что энзимы регулируют течение воспалительного процесса, оптимизируя его, усиливая собственную защиту организма и облегчая механизмы репарации. Не случайно, что острые и хронические воспалительные заболевания урогенитальной области стали основанием для клинических испытаний эффективности энзимотерапии.

Антибиотики, назначенные одновременно с препаратом Вобэнзим, лучше усваиваются и достигают высших концентраций в сыворотке крови.



Таблица 6  
Уровни антибиотиков в сыворотке крови  
спустя 8 часов после их приема

УРОВЕНЬ АНТИБИОТИКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ (МКГ/МЛ)			
Антибиотик	Антибиотик	Антибиотик+ Вобэнзим	Повышение в %
Ampicilin	0,4	0,5	25
Amoxycilin	1,2	1,5	25
Tetracycline	0,9	1,1	22
Doxycycline	0,5	0,7	40
Minocyclin	0,6	0,7	17

Согласно данным последних лет, энзимы могут быть использованы в качестве монотерапии или в комбинации с антибиотиками при простатите, цистите, остром, подостром и хроническом аднексите (Vogler W., Syreichhan P., 1993; Dittmar F., Weissenbacher E., 1993 и др.).

Авторы отмечают положительную динамику заболевания уже вскоре после начала лечения, фактическое отсутствие осложнений в течении болезни на фоне 14-дневного лечения вобэнзимом.

Ускорение регресса воспалительного процесса, очевидно, также связано с противоотечным, анальгетическим действием энзимов, улучшением микроциркуляции. Восстановление микрокровотока облегчает обратное поступление интерстициальной жидкости в сосудистую систему. Имеет значение лизис белков в очаге воспаления (фибриновых спаек), что препятствует задержке жидкости в полостях и тканях. A. Lindner, O. Ferster, 1976, в эксперименте показали, что вобэнзим, назначенный перед введением агента, провоцирующего воспаление, уменьшает степень отека по сравнению с контролем.

Протеазы разрушают медиаторы воспаления – серотонин, гистамин, простагландины, брадикинин и др. Все это совместно с восстановлением кровообращения в очаге воспаления и устранением отека оказывает анальгетическое действие.

Анальгетическим, противоотечным и противовоспалительным действием энзимов объясняется целесообразность их назначения у





родильниц со швами на промежности после эпизиотомии. По данным E. Muselmann et al, 1993, назначение флогэнзима через 3 часа после родов у женщин с эпизиотомией обеспечивает чувство комфорта, возможность более ранней выписки из стационара. Спутником тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин как вне, так и во время беременности, послеродового периода является венозный тромбоз.

Беременность, сопровождающаяся гиперкоагуляцией, затруднением венозного оттока из нижних конечностей и малого таза, риском развития воспалительных процессов, родовым травматизмом, оперативным родоразрешением и др., увеличивает возможность тромбоэмболических осложнений. Согласно собственным данным, основанным на обследовании в условиях городского акушерского гематологического центра свыше 1000 беременных женщин, по мере прогрессирования беременности увеличиваются адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов и развивается гиперкоагуляция. Это отражает активацию сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при прогрессивном снижении фибринолитического потенциала (табл. 7, 8). Развитие гиперкоагуляции к моменту родов является защитным механизмом, позволяет уменьшить, ограничить неизбежную кровопотерю. В то же время этот защитный механизм становится фактором риска развития тромбоза, если появляются дополнительные участники процесса (замедление кровотока, инфекция и др.).

Кроме того, гемостаз часто нарушается в связи с осложнениями беременности и родов. К таким осложнениям относятся варикозная болезнь, преэклампсия, анемический синдром у беременных и др.

Варикозная болезнь может быть охарактеризована как заболевание всей сосудистой системы организма и даже всего организма, при котором разнообразны не только клинические проявления, но и нарушения гемостаза.

У беременных женщин варикозная болезнь характеризуется преимущественным расширением вен нижних конечностей и наружных половых органов, прогрессирующим во втором и третьем триместрах. В последние годы нами отмечено частое сочетание наружного варикоза вен с варикозом вен матки, хорошо определяемым при ультразвуковом исследовании.



Таблица 7  
Показатели гемостаза при физиологическом  
течении беременности  
( $M \pm n$ )

Показатели гемостаза	Небеременные женщины	Триместры беременности		
		I	II	III
Гематокритное число, л/л	$0,45 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,01$
Время свертывания венозной крови, мин	$8,2 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,3$
Толерантность крови к гепарину, мин	$5,3 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,3$
Протромбиновый индекс, %	$100 \pm 0,9$	$103,8 \pm 2,1$	$105,8 \pm 1,6$	$107,3 \pm 2,3$
Концентрация фибриногена, г/л	$3,0 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1$
Гепарин по Сирмаи, сек	$8,9 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$13,6 \pm 0,3$	$13,1 \pm 0,5$
Антитромбин III, %	$100 \pm 6,3$	$109,8 \pm 4,7$	$112,5 \pm 2,4$	$108,5 \pm 2,6$
Фибринолитическая активность крови, %	$16,5 \pm 0,3$	$10,6 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,4$
Лизис эуглобулиновых фракций, мин	$9,1 \pm 1,2$	$26,1 \pm 3,0$	$24,2 \pm 1,6$	$29,4 \pm 1,8$

При беременности, осложненной варикозной болезнью, замедлена скорость кровотока в большом круге кровообращения, наблюдается повреждение сосудистых стенок, поражается клапанный аппарат глубоких вен нижних конечностей и матки. Обследование беременных с этой патологией позволило установить отсутствие четкой зависимости между степенью выраженности клинических проявлений и тяжестью нарушений гемостаза.

Последние могут проявляться как гипер-, так и гипокоагуляцией, всегда прогрессируют со II триместра беременности. В целом для компенсированных форм варикозной болезни характерны нарушения по типу локального тромбоза, для декомпенсированных – генерализация процессов внутрисосудистого свертывания с прогрессирующим угнетением активности А III и системы фибринолиза. Эти нарушения



Таблица 8  
Функциональная активность тромбоцитов у здоровых беременных женщин  
( $M \pm n$ )

Показатели функции тромбоцитов	Небеременные женщины	Триместры беременности		
		I	II	III
Длительность кровотечения	111 ± 2	98 ± 1,4	86 ± 2,1	79 ± 3,1
Число тромбоцитов венозной крови, 10/л	300,1 ± 0,4	228,5 ± 15,4	237 ± 8,6	273 ± 8,4
Адгезивно-агрегационная активность со стекловолокном, %	19,5 ± 1	26 ± 2	26 ± 2	26 ± 2
Агрегация с АДФ, %	100 ± 4	88 ± 1	98 ± 1	99,7 ± 2
Агрегация с коллагеном, %	100 ± 3	105 ± 2	95 ± 2	100 ± 4
Агрегация с ристомидином, %	100 ± 4	91 ± 4	100 ± 3	100 ± 4
Ретракция сгустка крови в % на 20 мин	19 ± 1	14 ± 1	17 ± 1	14 ± 1
на 30 мин	29 ± 3	26 ± 2	29 ± 4	29 ± 3
на 40 мин	49 ± 4	36 ± 2	43 ± 4	42 ± 2

объясняют высокий риск тромбоземболии и в то же время – риск кровотечения в родах (Репина М.А., и соавт., 1991).

Следует отметить, что существующие методы коррекции гемостазиологических нарушений при варикозной болезни у беременных женщин (токоферола ацетат, никотиновая кислота, мазь троксевазина и др.) обеспечивают положительный эффект лишь в 65-70 % случаев (Репина М.А., и соавт., 1991).

В последние годы получены данные о целесообразности применения энзимов для профилактики и лечения венозных заболеваний у беременных (Berg D., 1993). Автор отметил положительную динамику в виде устранения болей, уменьшения отеков и критического напряжения тканей в сочетании с безопасностью метода для матери и плода, возможностью длительного назначения такого лечения.



Следует подчеркнуть, что энзимотерапия как самостоятельный метод лечения или в сочетании с антикоагулянтной терапией при тромбозе поверхностных и глубоких вен используется уже с середины 60-х годов (Valls-Serra F., 1967). Многие авторы также показали ее эффективность в случаях посттромботического синдрома, представляющего собой нередкий исход венозного тромбоза (Ernst E., Matrei A., 1987; Klein K., 1989 и др.).

Высокая эффективность энзимов для лечения заболеваний сосудов, очевидно, зависит не только от усиления фибринолиз, но во многом связана с их ингибирующим влиянием на агрегацию тромбоцитов. Это способствует ограничению возможности образования внутрисосудистых тромбов. R. Inderst, 1992, исследовал влияние бромелаина на функцию тромбоцитов и показал, что энзимы блокируют их АДФ-зависимую агрегацию за счет снижения содержания тромбоксанов.

Важным эффектом оральных энзимов – вобэнзима, флогэнзима является нормализация реологических свойств крови. При этом нормализация кровотока достигается не только за счет влияния на сосудистый эндотелий, вязкость крови, гемостаз и фибринолиз, но и за счет восстановления эластичности эритроцитов, улучшения их способности в прохождении микроциркуляторного русла. В результате ликвидируются локальные микросвертки (синдром ДВС), восстанавливаются перфузия и оксигенация тканей. Указанные свойства энзимов, наряду с их способностью разрушать отложения фибрина, клеточный детрит и др., обеспечивают более быстрое рассасывание гематом (Kleine M., Pabst H., 1988), облегчают восстановительные процессы при травмах и хирургических вмешательствах (Carillo A., 1972, Rahn H., 1990; Baumuller M., 1991 и др.).

Учитывая влияние энзимов на гемостаз и микроциркуляцию, перспективным направлением их использования представляется преэклампсия беременных. В основе этого часто встречающегося и очень тяжелого для матери и плода осложнения лежит генерализованный спазм периферических сосудов. Обструкция микрокровотока способствует развитию полиорганной недостаточности. Прогрессируют нарушения гемостаза по типу синдрома ДВС с одновременным глубоким истощением фибринолитической системы, снижением активности А III, что также предрасполагает к сосудистым тромбозам и кровотечениям.



Учитывая ведущую роль преэклампсии в неблагоприятных исходах беременности и родов, непрерывно продолжается поиск новых методов ее профилактики и лечения начальных стадий заболевания. Арсенал таких методов, включающий множество гипотензивных, седативных, а в недавнем прошлом и диуретических средств, необычайно велик, в то время как их эффективность незначительна.

Признано, что лечение преэклампсии или гестоза не может быть эффективным без применения средств, устраняющих внутрисосудистую коагуляцию, затрудняющую периферический кровоток и тканевую перфузию. В числе средств, интенсивно используемых в последние годы для этой цели, находятся трентал и другие дезагреганты, токоферола ацетат, аспирин, гепарин (Репина М. А. и соавт., 1991; Айламазян Э. К. и соавт., 1993; Савельева Г. М., 1996 и др.)

Нельзя сказать, что внедрение указанных препаратов в лечебную практику акушерских стационаров решило проблему нарушений микрокровотока по типу пролонгированных форм синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

В то же время надежным методом, воздействующим на гемостаз, является системная энзимотерапия. Этот метод лечения гестоза внедрен нами в практику работы родильного дома № 6 им проф. В. Ф. Снегирева (Санкт-Петербург) в течение 1996 года. Ниже приведены результаты обследования 20 беременных женщин, получавших лечение Вобэнзимом. При поступлении в стационар у всех имелся гестоз средней степени тяжести: систолическое артериальное давление (САД) 130-150 мм. рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) 85-95 мм. рт. ст., протеинурия 300 мг/л и менее, отеки разной степени выраженности, по результатам биохимического скрининга не выявлено отклонений со стороны функционального состояния печени, почек, при ультразвуковой (УЗ) плацентографии диагностирована в разных случаях компенсированная и субкомпенсированная плацентарная недостаточность.

Срок беременности, в который было начато лечение Вобэнзимом, колебался от 30/31 до 36/37 недель. Длительность лечения колебалась от 7-8 до 13-14 дней, прекращение лечения после 8 дней было связано с родами. В двух случаях прием Вобэнзима прекращен в связи с плохой переносимостью (кожный зуд, жидкий стул).

У остальных 18 беременных самочувствие во время приема Вобэнзима



оставалось хорошим. АД до начала, во время приема и во время родов составляло: САД соответственно  $138.0 \pm 27.1$ ;  $126.9 \pm 32.5$ ;  $124.1 \pm 19.7$  мм. рт. ст.; ДАД соответственно  $84.7 \pm 14.7$ ;  $80.4 \pm 12.6$ ;  $78.3 \pm 13.3$  мм. рт. ст. Данные лабораторного скрининга оставались в пределах нормальных значений (креатинин, мочевины плазмы, общий билирубин, общий белок, АЛТ, АсАТ, ГГТ и др.). У трех пациенток этой группы гестоз сочетался с обострением хронического пиелонефрита: помимо артериальной гипертензии (до 140/90 мм. рт. ст.), у них отмечены боли в поясничной области, лейкоцитурия в анализах мочи и пробе по Нечипоренко, из мочи получен высеv *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* и др. Лечение Вобэнзимом у них сочетали с курсом антибактериальной терапии ампициллином (28 г на курс), нитроксилином (до 6 г на курс). Через 7-8 суток от начала сочетанного лечения полностью исчезли клинические симптомы обострения заболевания, быстро нормализовались лабораторные показатели. Все женщины родоразрешились в срок, в 15 случаях произошли роды через естественные родовые пути, кровопотеря в родах составила  $262.3 \pm 87.7$  мл. В трех случаях беременные разрешены операцией кесарева сечения в плановом порядке по акушерским показаниям (рубец на матке, пожилой возраст первородящей и др.), кровопотеря при операции составила  $782 \pm 114.3$  мл.

Масса новорожденных детей колебалась от 3100.0 до 3950.0 г, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения была соответственно  $8.0 + 0.1$  и  $8.4 \pm 0.2$  балла.

Таким образом, назначение Вобэнзима беременным с гестозом, в том числе – сочетанным с пиелонефритом, способствовало улучшению клинического течения заболевания, что позволило довести беременность до срока родов с хорошими исходами для матери и новорожденного. Отмечены два случая плохой переносимости препарата, потребовавшие его отмены.

Масса новорожденных 1010.0-2300.0 г, оценка трех новорожденных на 1-й минуте по шкале Апгар 5-6 баллов, в одном случае плод погиб антенатально. Кровопотеря при кесаревом сечении от 700 до 1200 мл.

С целью изучения влияния Вобэнзима на периферический кровоток у беременных с гестозом нами исследован сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз.

Известно, что у здоровых беременных женщин по сравнению с

по Липинскому: ив. стр. 32



небеременными постепенно возрастает коагуляционный потенциал, который уравнивается параллельным усилением активности антитромбина III, протеина С и др. Выше отмечено, что тенденция к гиперкоагуляции при физиологическом течении беременности не приводит к нарушению динамического равновесия свертывающего и противосвертывающего компонентов. Напротив, у беременных с гестозом тенденция к гиперкоагуляции развивается на фоне снижения противосвертывающей и фибринолитической активности крови (табл. 9). Иницируют эти нарушения усиление резистентности периферических сосудов и активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: резко повышаются агрегационные свойства тромбоцитов, усиливается реакция высвобождения с выделением их из гранул АДФ (соответственно  $99.7 \pm 2$  и  $149.3 \pm 4.7\%$  у здоровых беременных и беременных с гестозом). Усилена реакция с коллагеном, свидетельствующая о развитии первичной агрегации тромбоцитов при их контакте с субэндотелием микрососудов: взаимодействуя с коллагеном, тромбоциты увеличиваются в размерах (набухают), образуют "отростки", с помощью которых осуществляется их адгезия к поврежденным участкам. Параллельное этому высвобождение АДФ стимулирует вторичную волну агрегации.

Маркером реакции тромбоцитов на поврежденный эндотелий сосудов является их агрегация с антибиотиком ристомисином (у здоровых беременных и при гестозе соответственно  $105 + 4$  и  $144.6 + 5.2\%$ ). Об этом же свидетельствует повышение активности фактора VIII, который циркулирует в плазме крови вместе с антигеном фактора Виллебранда, высвобождающегося из тромбоцитов в ответ на повреждение сосудистого эндотелия.

Прием Вобэнзима способствовал повышению противосвертывающего потенциала, оцениваемого по активности антитромбина III и протеина С, снижению активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, то есть – достоверному снижению активности фактора VIII, снижению агрегации тромбоцитов с ристомисином, коллагеном, АДФ (табл. 9). Так как чрезмерная активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза инициирует каскад внутрисосудистой коагуляции, приводящей к нарушению микрокровотока с последовательной цепью изменений в жизненно важных органах, то очевидно, что назначение Вобэнзима у беременных с гестозом способствует нормализации периферического кровообращения, устраняя субстрат для синдрома ДВС.

Эффективность лечения гестоза Вобэнзимом подтверждается данными, полученными в группе сравнения, проведенной на гипотензивном препарате допегит. Допегит или  $\alpha$ -метилдопа является стимулятором  $\alpha$ -адренорецепторов, обеспечивает снижение общего сосудистого сопротивления и тем самым – снижение артериального давления. Таблетки по 0.25 г назначали с одной в сутки, постепенно увеличивая суточную дозу до 1.0-1.5 г в 3 приема. После стабилизации АД на целесообразных цифрах дозу постепенно снижали до 1-3 таблеток в день (0.25-0.75 г). Длительность лечения достигала 2-4 недели.

Побочные действия допегита в основном такие же, как и других гипотензивных средств.

Лечение допегитом назначено при той же тяжести гестоза. Динамика АД до начала и на фоне лечения: САД 135-140-145 мм. рт. ст. и 130-120 мм. рт. ст.; ДАД 90-95 мм. рт. ст. и 75-85 мм. рт. ст. У 16 из 20 беременных назначение допегита способствовало улучшению клинического течения заболевания, беременность прогрессировала до родов в срок, масса новорожденных колебалась в пределах 2950.0-4100.0 г, средняя оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах соответственно 7 и 8 баллов, кровопотеря в родах  $291.8 \pm 64.7$  мл.

У 4 пациенток стойкой стабилизации гемодинамики добиться не удалось, сохранялась умеренная протеинурия (165-200 мг/л). В связи с прогрессирующим гестозом эти пациентки разрешены досрочно (в 27/28-34/35 недель), в том числе трое – операцией кесарева сечения в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, нарастанием тяжести гестоза.

Лечение допегитом, при котором отмечена положительная динамика АД у беременных с гестозом, не оказало влияния на гемостаз в целом и функциональное состояние тромбоцитов в частности: через 12-14 дней от начала его приема агрегация тромбоцитов с коллагеном, АДФ, ристомидином имела тенденцию к дальнейшему усилению по сравнению с таковой до начала лечения (табл. 10).

Полученные выводы подтверждают результаты исследования морфологии тромбоцитов при назначении беременным допегита и Вобэнзима.

Изменение формы тромбоцитов является начальным свидетельством их активации. В физиологическом состоянии тромбоциты имеют дискоидную форму (дискоциты) и в этом состоянии фактически не

со стр. 30  
↓





способны к стимуляции внутрисосудистого тромбоза. Усиление активности тромбоцитов приводит к последовательному появлению их активированных и рефрактерных форм: дисковидных тромбоцитов с отростками (дискоэхиноцитов), “круглых” тромбоцитов с увеличивающимся числом отростков и другими морфологическими характеристиками (сфероцитов, сфероэхиноцитов).

Оценку морфологии тромбоцитов проводили с помощью фазовоконтрастной микроскопии по методу А. С. Шитиковой и соавт., 1996.

Результаты исследования показали, что даже при среднетяжелой форме гестоза морфология тромбоцитов существенно меняется: снижается число нормальных форм (дискоцитов), повышается содержание дискоэхиноцитов, то есть форм, инициирующих внутрисосудистый тромбоз, а также фактически поврежденных рефрактерных клеток - сфероцитов и сфероэхиноцитов (табл. 11 и 12). Об инициации внутрисосудистого гемостаза также свидетельствуют увеличение суммы активированных форм тромбоцитов, тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, и число малых агрегатов на 100 тромбоцитов (табл. 11).

Назначение Вобэнзима способствовало нормализации указанных параметров уже на 7-8 сутки от начала приема препарата: как видно из табл. 11, возвращалось к норме число дискоцитов, достоверно снижался процент патологических форм – дискоэхиноцитов, сфероцитов и сфероэхиноцитов, уменьшалось общее число активированных форм, то есть форм, инициирующих внутрисосудистый тромбоз, достоверно снижался процент малых агрегатов. Иными словами, назначение Вобэнзима у беременных с гестозом эффективно нормализовало периферическую циркуляцию за счет устранения внутрисосудистых микротромбов и предотвращения образования новых микроагрегатов.

Иные результаты получены при лечении пациенток  $\alpha$ - адреномиметиком допегитом: через 2 недели от начала его приема не только не отмечено тенденции к нормализации морфологии тромбоцитов, но и, напротив, дальнейшее ухудшение их морфологического профиля, связанное с прогрессированием течения гестоза. Выявлена тенденция к дальнейшему снижению числа дискоцитов, тенденция к росту числа дискоэхиноцитов, сфероцитов и сфероэхиноцитов, процентное отношение которых превысило верхние границы нормальных значений. Отмечено заметное повышение числа активированных и вовлеченных



в агрегаты форм тромбоцитов и число малых агрегатов (табл. 12). Эти данные сочетаются с представленными выше результатами исследования функциональной активности тромбоцитов под влиянием допегита у беременных с гестозом.

Таким образом, выполненное исследование показало, что системная энзимотерапия, проводимая с помощью препарата Вобэнзим по существу может расцениваться как фактор, воздействующий на патогенетические механизмы при гестозе: эффективно ограничивая повышенную активность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, она тем самым прерывает каскад микроциркуляторных нарушений и, следовательно, обеспечивает защиту от необратимых полиорганных нарушений. Очевидна целесообразность назначения энзимных препаратов уже при ранних проявлениях гестоза, а также у беременных с высоким риском его развития. В целом хорошая переносимость Вобэнзима и его безопасность для матери и плода позволяют рекомендовать более широкое использование системной энзимотерапии при сосудистых заболеваниях, связанных с гиперкоагуляцией у беременных женщин. Не отмечено влияния системной энзимотерапии на объем кровопотери в родах.



Таблица 9

Динамика некоторых показателей гемостаза у беременных с гестозом леченных препаратом Вобэнзим (M ± m)

Показатели	Здоровые беременные III триместр	Беременные с гестозом		
		До лечения	На 7-8 сутки	На 12-14 сутки
Гематокрит, л/л	0,4 ± 0,01	0,36 ± 0,03	0,36 ± 0,03	0,37 ± 0,03
Время свертывания крови, по Ли Уайту, мин	5,3 ± 0,3	6,6 ± 0,9	6,8 ± 0,7	7,8 ± 1,1
Число тромбоцитов венозной крови 10/л	273,5 ± 8,4	190,0 ± 14,1	198,0 ± 10,9	210,0 ± 11,7
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	99,7 ± 2,0	149,3 ± 4,7	133,4 ± 4,0	142,6 ± 5,0
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	100,0 ± 4,0	145,4 ± 3,8	116,2 ± 3,1	118,4 ± 2,0*
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	105,0 ± 4,0	144,6 ± 4,2	132,0 ± 4,7	123,4 ± 3,1*
Протромбиновый индекс, %	107,3 ± 2,3	104,0 ± 1,8	103,0 ± 3,8	106,0 ± 2,7
Фактор VIII, %	310,0 ± 14,3	655,7 ± 0,1	551,3 ± 47,4	423,0 ± 41,9*
Фибриноген, г/л	4,3 ± 0,1	5,1 ± 0,4	4,6 ± 0,2	5,2 ± 0,3
Антитромбин III, %	108,5 ± 2,6	106,7 ± 7,3	117,3 ± 5,2	112,8 ± 4,0
Протеин С, %	103,0 ± 2,3	101,8 ± 2,5	104,4 ± 3,0	105,9 ± 2,4
Фибринолитическая активность, %	6,5 ± 0,4	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,7	1,9 ± 0,5



Таблица 10

Динамика некоторых показателей гемостаза у беременных с гестозом леченных Допегитом (M±m)

Показатели	Беременные с гестозом	
	До лечения	На 12-14 сутки
Гематокрит, л/л	0,36 ± 0,03	0,36 ± 0,02
Время свертывания крови, по Ли Уайту, мин	6,1 ± 1,4	6,8 ± 2,0
Число тромбоцитов венозной крови 10/л	199,0 ± 17,9	207,0 ± 20,4
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	140,8 ± 4,8	150,7 ± 6,3
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	129,4 ± 7,1	141,4 ± 8,5
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	134,1 ± 5,2	147,0 ± 4,8
Протромбиновый индекс, %	108,0 ± 4,1	105,6 ± 3,3
Фактор VIII, %	640,9 ± 73,2	624,0 ± 83,1
Фибриноген, г/л	6,2 ± 0,4	5,1 ± 0,5
Антитромбин III, %	107,1 ± 3,6	106,4 ± 5,2
Протеин С, %	100,4 ± 4,2	99,8 ± 6,2
Фибринолитическая активность, %	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,3



Таблица 11

Показатели внутрисудистой активации тромбоцитов у беременных с гестозом на фоне лечения препаратом Вобэнзим (M ± m)

Показатели	Норма	Беременные с гестозом		
		До лечения	На 7-8 сутки	На 12-14 сутки
Дискоциты, %	81 - 91	75,0 ± 1,3	84,3 ± 0,9*	86,3 ± 0,9*
Дискоэритроциты, %	5 - 14	17,8 ± 1,3	11,5 ± 0,8*	11,3 ± 0,9*
Сфероциты, %	0,5 - 3,0	3,7 ± 0,6	2,3 ± 0,6	1,8 ± 0,3*
Сферозитоциты, %	0 - 2,5	3,2 ± 0,5	1,3 ± 0,2*	0,7 ± 0,1*
Сумма активированных форм tr, %	8 - 18	24,8 ± 1,4	15,0 ± 1,0*	13,8 ± 0,9*
Число tr, вовлеченных в агрегаты, %	6 - 7,5	7,1 ± 0,8	8,8 ± 0,6	7,5 ± 0,6
Число малых агрегатов на 100 свободных tr, %	2,8 - 3,5	14,6 ± 0,5	5,2 ± 0,7*	3,8 ± 0,3*

\* Достоверные различия с показателями до начала лечения



Таблица 12

Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у беременных с гестозом до и после лечения Доpegитом (M ± m)

Показатели	Норма	Беременные с гестозом	
		На 7-8 сутки	На 12-14 сутки
Дискоциты, %	81 - 91	83,3 ± 1,7	79,1 ± 1,5
Дискоэритроциты, %	5 - 14	12,1 ± 1,1	13,8 ± 1,1
Сфероциты, %	0,5 - 3,0	2,1 ± 0,3	3,6 ± 0,6*
Сфероэритроциты, %	0 - 2,5	2,05 ± 0,5	3,6 ± 0,7
Сумма активированных форм tr, %	8 - 18	16,7 ± 1,6	20,2 ± 1,3
Число tr, вовлеченных в агрегаты, %	6 - 7,5	12,7 ± 0,9	14,5 ± 0,7
Число малых агрегатов на 100 свободных tr, %	2,8 - 3,5	6,5 ± 0,5	9,8 ± 0,3*

\* Достоверные различия с показателями до начала лечения



Энзимотерапия может использоваться как адъювантная в онкологии, что связано с ее влиянием на экспрессию адгезивных молекул (профилактика метастазирования), иммуномодулирующим действием (активация макрофагов, естественных киллерных клеток, воздействие на продукцию цитокинов и др.). Наибольшим блокирующим эффектом на агрегацию и адгезию обладает трипсин, но в то же время его смесь с бромелаином и папаином еще более эффективна, т. е. энзимы в кооперации действуют синергично.

Тромбоз и воспаление, всегда сопровождающие опухолевый процесс, зависят от выделения пораженными тканями продуктов, блокирующих действие протеаз, снижения иммунной защиты и др. Энзимы, усиливающие фибринолиз, расщепление тканевого детрита, разрушают фибриновое "покрытие" опухоли, защищающее ее от деструкции собственной иммунной системой и воздействия химио- и др. терапии.

В то же время сочетание специфического противоопухолевого лечения с системной энзимотерапией, во-первых, усиливает химиорадиотерапевтическое воздействие (адъювантный эффект), а, во-вторых, оказывает иммуномодулирующее влияние, усиливает собственные возможности организма в противодействии опухолевому процессу.

Показана эффективность оральных энзимов и при доброкачественных опухолевых заболеваниях, например, при некоторых формах фиброзно-кистозной мастопатии (Buschmans E., 1993 и др.).

Важной областью применения энзимных препаратов являются аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, васкулиты, гломерулонефрит и др.), а также некоторые формы лейкозов и др. заболеваний крови, некоторые вирусные инфекции (ВИЧ, опоясывающий лишай). Эффект энзимов связан как с непосредственным воздействием на пораженные клетки, так и с расщеплением и элиминацией иммунных комплексов, поддерживающих и усиливающих патологический процесс. В экспериментальной работе С. Steffen и F. Menzel, 1992, показали, что если оральные энзимы назначать одновременно с введением иммунных комплексов, то последние разрушаются (не откладываются в клубочках почек).

Представленный обзор экспериментальных и клинических данных, посвященных системной энзимотерапии, не исчерпывает ее возможностей и открывает новые перспективы применения в акушерской и гинекологической практике.



Гинекологические заболевания, в лечении которых перспективно применение энзимов.

### 1. Воспалительные заболевания и их последствия:

- вагинит, вульвовагинит;
- цервицит, эндоцервицит;
- хронический, острый эндометрит;
- хронический, острый сальпингоофорит;
- хронический, острый параметрит;
- тазовые перитонеальные спайки;
- трубное бесплодие;
- дисплазия шейки матки.

Энзимные препараты могут назначаться самостоятельными повторными курсами (1-3 мес.) или в сочетании с другими антибактериальными препаратами, хирургическим, физиотерапевтическим и др. методами лечения.

### 2. Эндометриоз:

- эндометриоз ректовагинальных перегородок и влагалища;
- эндометриоз шейки и тела матки;
- эндометриоз маточных труб, яичников;
- эндометриоз тазовой брюшины;
- эндометриоз других локализаций.

Энзимные препараты назначаются самостоятельными повторными курсами, а также в сочетании с агонистами ГнРГ, прогестагенами и др. методами для облегчения обратного развития рубцово-спаечного процесса, рассасывания гематом и др., а также в качестве патогенетического средства: выше отмечено значение активации макрофагов и генерации ими некоторых цитокинов для распространения эндометриоидных эксплантов.

### 3. Оперативное лечение гинекологических заболеваний:

- опущение и выпадение гениталий;
- свищи, травмы половых органов, их последствия;





- миома матки;
- опухоли вульвы, влагалища, яичников;
- эктопическая беременность;
- инфекционно-воспалительные осложнения аборта;
- поликистозные яичники;
- эндометриоз.

Назначение энзимных препаратов в послеоперационном периоде (продолжительность по показаниям 1-2 мес. и более), обеспечит улучшение репаративных процессов, профилактику спаечной болезни, инфекционно-воспалительных осложнений.

#### 4. Пре- и постменопауза.

Назначение энзимных препаратов обеспечивает нормализацию липидного обмена, снижает коагуляционный потенциал и усиливает фибринолитическую активность крови.

Осложнения беременности, послеродового периода, при которых перспективно лечение энзимными препаратами:

1. Варикозная болезнь и беременность.
2. Преэклампсия разной степени тяжести.
3. Гломерулонефрит и беременность.
4. Пиелонефрит и беременность.
5. Ревматизм и беременность.
6. Гнойно-воспалительные осложнения послеродового (послеоперационного) периода и их профилактика:
  - эндометрит,
  - перитонит после кесарева сечения,
  - послеродовой мастит,
  - послеродовой сепсис,
  - венозный тромбоз (тазовый, глубоких и поверхностных вен нижних конечностей).

Перспективной представляется оценка влияния энзимов на состояние



шейки матки (угроза невынашивания беременности, подготовка к родам) и маточно-плацентарный кровоток.

## Показания к назначению препарата ВОБЭНЗИМ в акушерско - гинекологической практике

Заболевание	Доза препарата		
Поздние токсикозы беременности (легкие и среднетяжелые формы)	5 драже 3 раза в день в течение 2-3 недель		
Беременность, осложненная пиелонефритом	5 драже 3 раза в день в течение 3-4 недель в сочетании с антибактериальной терапией	При хронических формах целесообразно повторение курса лечения через 2 недели	
Гнойно-воспалительные осложнения послеродового периода	5 драже 3 раза в день в течение 3-4 недель в сочетании с антибактериальной терапией по показаниям		
Варикозная болезнь, тромбоз	10 драже 3 раза в день в течение 2-х недель		
Хронические сальпинго-офориты	5-8 драже 3 раза в день 3-4 недели	Через 4 недели повторный курс 5-8 драже 3 раза в день 3-4 недели	
Острые хронические сальпинго-офориты	5-8 драже 3 раза в день 3-4 недели в сочетании с антибактериальной терапией		
Хламидоз, микоплазмоз, уреаплазмоз	5-7 драже 3 раза в день в сочетании с антибактериальной терапией 2-3 недели, далее – до 2-х месяцев		
Эндометриоз	10 драже 3 раза в день 2 месяца	2 месяца перерыв	10 драже 3 раза в день 2 месяца
Оперативное лечение гинекологических заболеваний	5-7 драже 3 раза в день 3-4 недели в постоперационном периоде		