

# Особенности иммунного статуса у пациенток с гормональными нарушениями и недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани

И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, А.А. Чикишева, В.О. Маликова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

*В последние десятилетия активно публикуются работы, посвященные дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Высокая частота встречаемости, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее важной медико-социальной проблемой.*

*В различных органах и тканях наблюдаются структурно-функциональные изменения, вызванные прогрессивным течением ДСТ, которые сопровождаются нарушением иммунитета, формированием недостаточности клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы.*

**Цель исследования:** выявление влияния энзимотерапии на изменения в иммунном статусе, встречающиеся у пациенток репродуктивного возраста с недифференцированными формами ДСТ.

**Материал и методы:** в исследование включены 212 пациенток репродуктивного возраста с клиническими проявлениями гиперандрогении и бесплодием. В I группу вошли 84 (39,6%) пациентки с признаками ДСТ, во II группу — 128 (60,4%) пациенток без признаков ДСТ. Обе группы, в свою очередь, были разделены на когорты в зависимости от наличия гормональных нарушений. Определяли показатели: IgA, IgG, IgM, IgE, циркулирующие иммунные комплексы, C3- и C4-компоненты комплемента (C3C, C4C). В качестве системной энзимотерапии пациенткам обеих групп был назначен препарат Вобэнзим по 5 драже 3 р./сут в течение 1 мес., далее по 3 драже 3 р./сут еще 2 мес.

**Результаты исследования:** встречаемость гиперандрогении различного генеза у пациенток с патологией соединительной ткани и без таковой практически одинакова. У пациенток с патологией соединительной ткани частота встречаемости пролапса гени-талий выше, чем у больных с нормальным метаболизмом коллагена. Выявлено, что содержание IgE у женщин с патологией соединительной ткани почти в 1,5 раза больше, чем у пациенток без ДСТ, причем изменения у пациенток с гормональными нарушениями более выраженные.

**Заключение:** пациенткам репродуктивного возраста с ДСТ необходимо назначение метаболической терапии, направленной на нормализацию процессов коллагенообразования, в сочетании с системной энзимотерапией, т. к. у них наблюдается повышенный распад коллагена, возможны изменения некоторых показателей иммунного статуса, характерные для патологии соединительной ткани.

**Ключевые слова:** иммунный статус, дисплазия соединительной ткани, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, системная энзимотерапия.

**Для цитирования:** Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Чикишева А.А., Маликова В.О. Особенности иммунного статуса у пациенток с гормональными нарушениями и недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):23–27.

## Immune status characteristics in patients with hormonal disorders and undifferentiated connective tissue dysplasia

I.Yu. Ilina, Yu.E. Dobrokhotova, A.A. Chikisheva, V.O. Malikova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

*In recent decades, many papers on connective tissue dysplasia (CTD) were published. High occurrence, multiple organ lesion, and unfavorable (quite often) outcomes of this disorder account for its medical social importance.*

*Structural and functional alterations resulted from CTD progression occur in various organs and tissues. They are accompanied by immune disorders, cellular, phagocytic, and humoral immune response deficiency.*

**Aim:** to assess the effect of enzyme therapy on immune alterations in reproductive age women with undifferentiated connective tissue dysplasia.

**Patients and Methods:** 212 women of reproductive age with clinical manifestations of hyperandrogenism and infertility were enrolled in the study. Group I included 84 women with CTD signs (39.6%), group II included 128 women without CTD (60.4%). Both groups were subdivided into the subgroups depending on the hormonal abnormalities. IgA, IgG, IgM, IgE, circulating immune complexes, and C3 and C4 complement proteins were measured. Both groups received systemic treatment, Wobenzym (5 tablets 3 times a day for a month, then 3 tablets 3 times a day for 2 months).

**Results:** the occurrence of hyperandrogenism of various nature in women with and without CTD is almost similar. In women with CTD the occurrence of genital prolapse is higher than in women with normal collagen metabolism. IgE levels in women with CTD are 1.5-times higher than in women without CTD. Moreover, these abnormalities were more severe in women with hormonal imbalance.

**Conclusion:** women of reproductive age with CTD require metabolic therapy to normalize collagen synthesis in combination with systemic enzyme therapy since they are characterized by increased collagen breakdown. Some changes in immune parameters typical for connective tissue disorders may be revealed.

**Keywords:** immune status, connective tissue dysplasia, immunoglobulins, circulating immune complexes, systemic enzyme therapy.

**For citation:** Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Chikisheva A.A., Malikova V.O. Immune status characteristics in patients with hormonal disorders and undifferentiated connective tissue dysplasia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):23–27.

В последние десятилетия активно публикуются работы, посвященные дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Высокая частота встречаемости, прогрессирующий характер течения, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее важной медико-социальной проблемой [1, 2].

ДСТ — это любое наследственно обусловленное снижение прочности соединительной ткани вследствие аномалии ее строения [3–6]. ДСТ также может возникать в результате неблагоприятных внешних воздействий на течение беременности или раннее эмбриональное развитие ребенка [2, 3].

Выделяют дифференцированные формы ДСТ — с четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, хорошо изученными генными и биохимическими дефектами и недифференцированные, которые диагностируются в тех случаях, когда набор фенотипических признаков не укладывается ни в одно из известных наследственных заболеваний [3–5, 7].

Распространенность ДСТ среди населения значительно выше, чем можно было бы предположить, малые недифференцированные формы составляют 68,8%. Но, несмотря на высокую распространенность ДСТ среди населения, распознаваемость ее не превышает 2,4% [4, 7–9].

В различных органах и тканях наблюдаются структурно-функциональные изменения, вызванные прогрессирующим течением ДСТ, которые сопровождаются нарушением иммунитета, формированием недостаточности клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы [3, 5, 9].

Диспластикозависимые иммунные дефекты усугубляются расстройствами гемодинамики [5, 10–12]. Иммунодефицит способствует развитию различных по патогенезу и клиническим проявлениям ассоциированных иммунопатологических состояний.

Имеется ограниченное число работ, в которых представлены результаты лабораторных исследований иммунной системы. Например, у больных миопией, являющейся типичным проявлением ДСТ, выявлены отчетливое снижение численности Т-, В-лимфоцитов, гипергаммаглобулинемия G и нарушение фагоцитарной активности гранулоцитов [2, 5, 13]. При исследовании иммунного статуса пациентов со скелетной дисплазией обнаружено снижение содержания сывороточного иммуноглобулина A (IgA), числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, увеличение уровня IgG, числа клеток, экспрессирующих HLA-DR-антигены. У пациентов с пролапсом митрального клапана выявлено наличие антифосфолипидных антител [2, 5, 12, 14]. Кроме того, у пациентов с любыми формами ДСТ отмечается отчетливая гиперпродукция IgE, которая достигает своего максимума при аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с патологией соединительной ткани. У всех пациентов отмечается снижение уровня IgA.

Состав лимфоидной ткани, определяемый содержанием ламинина и коллагена IV типа в В- и Т-зависимых

зонах лимфоидной стромы, по-видимому, играет определенную роль в регуляции и поддержании не только архитектоники исследованных В- и Т-зависимых зон лимфоидной ткани, но и их функции [5, 11, 15–17].

Недостаточность фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов может быть обусловлена изменением поверхностной активности фагоцитируемого объекта. Известно, что особенно сильное стимулирующее действие на фагоцитоз оказывают различные сывороточные компоненты [5, 13, 17, 18].

Дефицит, прежде всего, С3- и С5-компонентов комплекса может приводить к нарушению процессов опсонизации, в результате чего возникают дефекты системы фагоцитоза [5].

У больных со всеми формами ДСТ отмечается клеточный иммунодефицит, проявляющийся достоверным снижением численности CD3+-лимфоцитов [12, 15, 18].

В литературе описаны результаты исследований, указывающие на изменения иммунного статуса у детей раннего возраста с бронхиальной астмой, у которых нарушено функционирование системы иммунитета: снижается уровень CD3+- и CD20-лимфоцитов, CD4+-хелперов, достоверно возрастают относительные значения CD8+- и CD16+-клеток. Наибольшие изменения отмечаются в содержании иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG, особенно IgE [19, 20]. Однако наиболее выраженная диспропорция между иммунорегуляторными клетками наблюдается у детей с бронхиальной астмой и ДСТ [20].

В доступной литературе имеются ограниченные сведения о влиянии медиаторов на иммунные показатели при ДСТ.

**Целью исследования** явилось выявление влияния энзимотерапии на изменения в иммунном статусе, встречающиеся у пациенток репродуктивного возраста с недифференцированными формами ДСТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 212 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся с жалобами на нарушения менструального цикла, бесплодие, косметические дефекты (угри на лице, гирсутизм). Возраст обследованных пациенток варьировал от 21 года до 44 лет (32,4±0,5).

**Критериями включения** в исследование являлись: репродуктивный возраст, клинические проявления гиперандрогении (ГА), бесплодие. Из исследования *исключались* пациентки с эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, диффузными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит и др.), злокачественными новообразованиями различной локализации, острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза; тяжелыми соматическими патологиями.

В I группу включены 84 (39,6%) пациентки с признаками ДСТ, их средний возраст составил 35,6±0,7 года. Во II груп-

пу вошли 128 (60,4%) женщин без признаков ДСТ, их средний возраст составил  $31,4 \pm 0,5$  года.

Обе группы, в свою очередь, были разделены на когорты в зависимости от наличия гормональных нарушений. В I группе (с ДСТ) у 47 (55,95%) пациенток нарушения со стороны гормонального статуса отсутствовали, у 37 (44,05%) — выявлена ГА различного генеза.

Во II группе (без ДСТ) у 73 (57%) пациенток гормональные нарушения отсутствовали, у 55 (43%) — выявлена ГА различного генеза. Интересно отметить, что встречаемость ГА различного генеза у пациенток с патологией соединительной ткани и без таковой практически одинакова.

Пациенткам было проведено исследование гуморального иммунитета, т. к., по данным литературы, изменения клеточного иммунитета при различных проявлениях ДСТ неспецифичны.

Определяли следующие показатели: IgA, IgG, IgM, IgE, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), C3- и C4-компоненты комплемента (СЗС, С4С).

Как было сказано выше, у пациенток с любыми формами ДСТ отмечается отчетливая гиперпродукция IgE, которая достигает своего максимума при аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с патологией соединительной ткани. В связи с этим при выявленных изменениях со стороны показателей IgE пациенткам с патологией соединительной ткани назначали системную энзимотерапию, направленную на профилактику дальнейшего увеличения продукции IgE.

В качестве системной энзимотерапии пациенткам обеих групп был назначен препарат **Вобэнзим** с оценкой его возможного влияния на показатели иммунного статуса. Вобэнзим назначался по 5 драже 3 р./сут в течение 1 мес., далее по 3 драже 3 р./сут еще на 2 мес. [21]. Вобэнзим представляет собой комбинацию натуральных энзимов растительного и животного происхождения, которые оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное действие. Вобэнзим ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, положительно влияет на показатели иммунологической реактивности организма. Стимулирует и регулирует функциональную активность моноцитов-макрофагов, естественных киллеров, стимулирует противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток. Вобэнзим снижает повышенные показатели иммунного статуса и не влияет на нормальные.

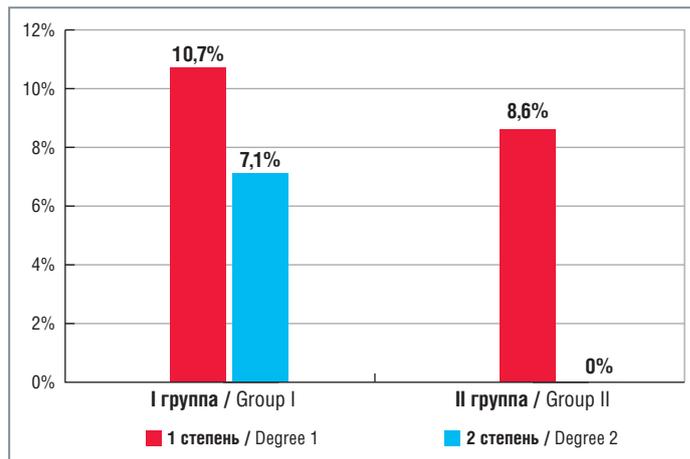
На фоне назначенной терапии был проведен контроль за показателями иммунного статуса через 1 и 3 мес.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных пациенток роды в анамнезе были у 52,4% (111) женщин. В I группе у пациенток с ДСТ роды были у 60,7% (51) женщин, 2 родов и более — у 38,1% (32). Во II группе у пациенток без патологии соединительной ткани роды были у 46,9% (60) женщин, из них 2 и более раз — у 28,9% (37).

Осложнения, связанные с родами (стремительные, затяжные, преждевременное излитие вод, разрывы промежности), в I группе наблюдались у 23,5% (12 из числа рожавших) пациенток, во II группе — у 8,3% (5 из числа рожавших).

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с патологией соединительной ткани частота встречаемости осложнений, связанных с родами, выше в несколько раз, чем у пациенток с нормальным метаболизмом коллагена.



**Рис. 1.** Встречаемость пролапса гениталий различной степени выраженности у пациенток репродуктивного возраста

**Fig. 1.** The occurrence of genital prolapse in women of reproductive age

на, несмотря на то, что количество родов принципиально не отличается у пациенток обеих групп.

При гинекологическом осмотре с целью оценки состояния промежности и мышц тазового дна пользовались классификацией POP-Q и получили следующие результаты.

В I группе среди пациенток репродуктивного возраста с ДСТ был выявлен генитальный пролапс (ГП) незначительной степени выраженности. Так, ГП 1 степени встречался у 10,7% (9) пациенток, 2 степени — у 7,1% (6), 3 и 4 степени выявлены не были. Данная степень выраженности ГП не имела клинических проявлений и не требовала оперативного вмешательства.

Во II группе у пациенток репродуктивного возраста без ДСТ ГП 1 степени наблюдался у 8,6% (11) пациенток, 2 и последующие степени ГП не выявлены (рис. 1). Показания к оперативному лечению также отсутствовали.

Как видно, у пациенток с патологией соединительной ткани частота встречаемости ГП выше, чем у пациенток с нормальным метаболизмом коллагена.

При исследовании иммунного статуса у женщин с ДСТ и без таковой были получены показатели, представленные в таблице 1.

При сравнительном анализе некоторых показателей иммунного статуса обращает на себя внимание тот факт, что уровни всех значений сопоставимы. Исключение составляет уровень IgE у женщин с патологией соединительной ткани, который почти в 1,5 раза выше, чем у пациенток без ДСТ, причем изменения у пациенток с гормональными нарушениями были более выраженными.

Результаты системной энзимотерапии препаратом Вобэнзим у пациенток с патологией соединительной ткани и выявленными изменениями со стороны показателей IgE оценивались через 1 и 3 мес. Результаты, полученные через год, практически не отличались от показателей, зарегистрированных через 3 мес. терапии. Уровни показателей иммунного статуса у больных с ДСТ и ГА различного генеза представлены в таблице 1.

В группе пациенток без признаков ДСТ были получены показатели, представленные в таблице 1. Принципиальных изменений изначально нормальных показателей на фоне системной энзимотерапии не обнаружено. Также в этой таблице представлены результаты обследования па-

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса, полученных до лечения и на фоне проведенной системной энзимотерапии у пациенток с ДСТ и без ДСТ при наличии или отсутствии гормональных изменений  
**Table 1.** Comparative evaluation of immune parameters before and after systemic enzyme therapy in women with or without CTD and with or without hormonal abnormalities

Показатели Parameters	Пациентки с ДСТ Women with CTD						Пациентки без ДСТ Women without CTD					
	I группа без ГА Group I without HA			I группа с ГА Group I with HA			II группа без ГА Group II without HA			II группа с ГА Group II with HA		
	до лечения Before treatment	через 1 мес. 1 month	через 3 мес. 3 month	до лечения Before treatment	через 1 мес. 1 month	через 3 мес. 3 month	до лечения Before treatment	через 1 мес. 1 month	через 3 мес. 3 month	до лечения Before treatment	через 1 мес. 1 month	через 3 мес. 3 month
IgG, г/л IgG, g/L	14,44±0,38	14,3±0,5	13,8±0,9	14,17±0,52	14,8±1,2	15,1±0,9	13,72±0,39	13,6±0,4	13,2±0,5	12,7±0,39	13,2±1,3	13,4±1,1
IgM, г/л IgM, g/L	1,28±0,05	1,3±0,2	1,24±0,3	1,36±0,06	1,4±0,2	1,35±0,2	1,26±0,04	1,3±0,4	1,28±0,3	1,24±0,05	1,2±0,8	1,24±0,6
IgA, г/л IgA, g/L	2,57±0,15	2,6±0,3	2,5±0,3	2,89±0,14	2,7±0,2	2,82±0,3	2,63±0,12	2,6±0,35	2,56±0,7	2,45±0,11	2,4±0,6	2,45±0,4
IgE, МЕ/мл IgE, IU/mL	132,2±2,34*	128,6±6,7	122,5±7,2	162,4±9,8*	154,6±2,5	134,3±1,9**	93,7±3,7	91,6±6,6	96,7±7,2	84,9±4,6	82,5±3,2	80,53±3,1
ЦИК, опт. пл. CIC, optical density	144,8±3,8	140,8±4,2	138,0±4,5	136,5±4,23	152,6±3,2	150,9±1,5	136,5±4,23	134,6±3,6	131,4±4,1	150,4±4,8	147,8±2,8	143,6±3,4
СЗС, мг/дл C3, mg/dL	148,1±2,79	145,2±3,6	152,3±2,7	153,4±3,35	148,6±2,7	150,5±2,1	162,0±1,59	160,2±3,2	156,8±2,7	151,6±2,34	148,6±2,8	153,2±3,1
С4С, мг/дл C4, mg/dL	28,66±0,87	25,6±2,6	29,6±1,9	29,8±0,5	32,1±1,5	31,7±1,7	32,7±0,5	31,5±2,3	34,2±1,9	28,4±0,8	30,1±1,9	27,4±2,1

**Примечание.** \* $p < 0,05$  при сравнении с показателями соответствующей группы пациенток без ДСТ; \*\* $p < 0,05$  при сравнении с исходными данными; ГА – гиперандрогения.

**Note.** \*  $p < 0.05$  as compared with women without CTD; \*\*  $p < 0.05$  as compared with baseline; HA – hyperandrogenism.

циенток без патологии соединительной ткани с гормональными изменениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток репродуктивного возраста как с патологией соединительной ткани, так и без таковой на фоне гормональных нарушений, особенно при повышенном уровне 17-ОН-прогестерона, наблюдается повышенный распад коллагена, поэтому помимо терапии, направленной на коррекцию гормональных нарушений, необходимо проведение метаболической терапии.

Кроме того, пациенткам репродуктивного возраста с недифференцированными формами ДСТ, помимо метаболической терапии, направленной на нормализацию синтеза коллагена, рекомендуется назначение системной энзимотерапии в связи с тем, что у них возможны изменения некоторых показателей иммунного статуса, характерные для патологии соединительной ткани. Терапия препаратом Вобэнзим, обладающим иммуномодулирующим действием, удобна и комфортна для пациенток, поскольку не требует обязательного регулярного контроля показателей иммунного статуса, т. к. препарат снижает повышенные показатели иммунного статуса и не влияет на нормальные.

## Литература

1. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. СПб.: Невский диалект; 2000.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009.
3. Ильина И.Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2013.
4. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Типография БЛАНКОМ; 2007.
5. Яковлев В.М., Готов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь; 2005.

6. Vanderberg P. Molecular basis of heritable connective tissue disease. Biochem. Med. Metab. Biol. 1993;4(1):234–254.
7. Смольнова Т.Ю. Патогенетическое обоснование выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
8. Ulmsten U., Falconer C., Johnson P. et al. A multicenter study of Tension-Free Vaginal Tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J. 1998;9:210.
9. Кудинова Е.Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 2015.
10. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. Новосибирск; 1999.
11. Константинов Н.А. Иммуные комплексы и повреждение тканей. М.: Медицина; 1996.
12. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С., Юмина С.В. Возможные нарушения иммунного статуса у женщин с дисплазией соединительной ткани. Иммунология. Медицина. 2009;1:57–59.
13. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулова А.В. Иммунология и аллергология. М.: Практическая медицина; 2006.
14. Cheng T.O. Antiphospholipid antibodies in mitral valve prolapsed. Cardiology. 1992; 80(1):1–6.
15. Купер М.Д., Лаутон А.Р. Недостаточность иммунной системы. Внутренние болезни. Под ред. Браунвальда Ю.М. М.: Медицина. 1996;7:338–353.
16. Козлов И.Г. Коллаген как фактор функционального микроокружения клеток иммунной системы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
17. Лозовой В.П., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Гельфам Е.Л. Иммуногенетический подход к типологии иммунного статуса здорового и больного человека. Клиническая иммунология и иммуногенетика. Новосибирск; 1988.
18. Серов В.В. Иммунопатология. Общая патология человека. М., 1990;2:74–148.
19. Шибельгут Н.М. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;6(1):56–60.
20. Файзиев А.Н. Иммунологический статус детей раннего возраста с бронхиальной астмой при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Молодой ученый. 2017;16:92–94.
21. Мазуров В.И., Лиля А.М., Столов С.В., Кнорринг Г.Ю. Иммунологические аспекты применения системной энзимотерапии при некоторых заболеваниях внутренних органов. Доктор.Ру. Энзимотерапия. 2007.

## References

1. Kadurina T.I. Hereditary collagenopathies: clinic, diagnosis, treatment, clinical examination. SPb.: Nevsky dialect; 2000 (in Russ.).
2. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. SPb.: ELBI-SPb; 2009 (in Russ.).
3. Iliina I.Yu. Features of diagnosis, treatment, management of gynecological diseases in patients with connective tissue dysplasia. Thesis. M.; 2013 (in Russ.).

4. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Connective tissue dysplasia: terminology, diagnosis, patient management tactics. Omsk: Printing House Blanc LLC; 2007 (in Russ.).
5. Yakovlev V.M., Glotov A.V., Yagoda A.V. Immunopathological syndromes in hereditary connective tissue dysplasia. Stavropol; 2005 (in Russ.).
6. Vanderberg P. Molecular basis of heritable connective tissue disease. Biochem. Med. Metab. Biol. 1993;4(1):234–254.
7. Smolnova T.Yu. Pathogenetic rationale for the choice of the method of surgical correction of genital prolapse in women of reproductive age. Thesis. M.; 1999 (in Russ.).
8. Ulmsten U., Falconer C., Johnson P. et al. A multicenter study of Tension-Free Vaginal Tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. Int. Urogynecol. J. 1998;9:210.
9. Kudinova E.G. Reproductive health of women with an unclassifiable phenotype of hereditary connective tissue disorders. Thesis. Barnaul; 2015 (in Russ.).
10. Konenkov V.I. Medical and environmental immunogenetics. Novosibirsk; 1999 (in Russ.).
11. Konstantinov N.A. Immune complexes and tissue damage. M.: Medicine; 1996 (in Russ.).
12. Iliina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Zhdanova M.S., Yumin S.V. Possible immune deficiencies in women with connective tissue dysplasia. Immunologiya. Meditsina. 2009;1:57–59 (in Russ.).
13. Vorobev A.A., Bykov A.S., Karaulova A.V. Immunology and Allergology. Moscow: Practical medicine; 2006 (in Russ.).
14. Cheng T.O. Antiphospholipid antibodies in mitral valve prolapsed. Cardiology; 1992;80(1):1–6.
15. Cooper M.D., Lawton A.R. Immune system failure. Internal illnesses. Edited by Braunwald Yu. M.: Medicine; 1996;7:338–353 (in Russ.).
16. Kozlov I.G. Collagen as a factor in the functional microenvironment of cells of the immune system. Thesis. M.; 1996 (in Russ.).
17. Lozovoi V.P., Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Gelfgam E.L. Immunogenetic approach to the typology of the immune status of a healthy and sick person. Clinical immunology and immunogenetics. Novosibirsk; 1988 (in Russ.).
18. Serov V.V. Immunopathology. Obshchaya patologiya cheloveka. M.; 1990;2:74–148 (in Russ.).
19. Shibelgut N.M. Clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with varicose veins of the small pelvis. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2010;6(1):56–60.
20. Payziev A.N. Immunological status of young children with bronchial asthma in undifferentiated connective tissue dysplasia. Molodoy uchenyy. 2017;16:92–94 (in Russ.).
21. Mazurov V.I., Lila A.M., Stolov S.V., Knorring G.Yu. Immunological aspects of the use of systemic enzyme therapy in certain diseases of the internal organs. Doctor.Ru. Enzyme therapy; 2007 (in Russ.).

**Сведения об авторах:**

*Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета;*  
*Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета;*  
*Чикишева Айше Ахметовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета;*  
*Маликова Виктория Олеговна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета.*  
 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

**Контактная информация:** Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: [iliyina@mail.ru](mailto:iliyina@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.11.2018.

**About the authors:**

*Irina Yu. Iliina — MD, PhD, Professor of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical faculty;*  
*Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical faculty;*  
*Aishe A. Chikisheva — Assistant of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical faculty;*  
*Viktoria O. Malikova — Assistant of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical faculty.*  
 Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.

**Contact information:** Irina Yu. Iliina, e-mail: [iliyina@mail.ru](mailto:iliyina@mail.ru). **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 16.11.2018.



## Вобэнзим – в комплексной терапии гинекологических заболеваний

- Обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием
- Повышает эффективность антибиотиков и их концентрацию в очаге воспаления
- Улучшает проникновение антибиотиков в микробные колонии
- Снижает риск развития антибактериальной резистентности
- Способствует лучшей элиминации возбудителей ИППП
- Улучшает результаты терапии и профилактики преэклампсии, мастопатии

СДЕЛАНО  
В ГЕРМАНИИ

[www.wobenzym.ru](http://www.wobenzym.ru)