

УДК 618.145-006:616-08:612.015.13

**ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЙ БАЛАНС  
У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ А-ГНРГ****М. И. Дедуль****Витебский государственный медицинский университет**

Представлены материалы исследования общей протеолитической активности (ОПА), активности  $\alpha_1$ -антипротеиназного ингибитора (АПИ),  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ), ингибитора цистеиновых протеиназ (ИЦП) в сыворотке крови у 32 больных генитальным эндометриозом на фоне лечения золадексом. В контрольную группу включено 43 здоровые женщины. Отсутствие динамики изучаемых показателей в течение 20 недель лечения а-ГнРГ (на фоне минимального уровня эстрогенов и гестагенов) свидетельствует о том, что система протеолиза не регулируется половыми гормонами.

Ключевые слова: протеолиз, генитальный эндометриоз, агонист гонадотропного релизинг гормона.

**PROTEOLYTIC BALANS IN PATIENTS  
WITH ENDOMETRIOSIS ON THE TREATMENT OF A-GnRH****M. I. Dedul****Vitebsk State Medical University**

Materials of research of the general proteolytic activity (GPA), activity of  $\alpha_1$ -antipoteinases inhibitor (API),  $\alpha_2$ -macroglobulin (MG), cystein proteinases inhibitor (ICP) in serum of blood in 32 patients with an endometriosis on a background of treatment zoladex are presented. 43 healthy women are included in control group. Absence of dynamics of studied parameters within 20 weeks of treatment a-GnRH (on a background of a minimum level estrogen and gestagen) testifies that proteolytic system are not regulated by sexual hormones.

Key words: proteolysis, genital endometriosis, agonist gonadotropin releasing hormone.

**Введение**

Эндометриоз представляет одну из наиболее острых проблем современной гинекологии. Рост частоты эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста, дорогостоящее и недостаточно эффективное лечение ведет к необходимости поиска новых путей решения этой проблемы [7].

Несмотря на значительные достижения в исследовании проблемы эндометриоза, до настоящего времени нет единой точки зрения на его этиологию и патогенез. Современная концепция развития генитального эндометриоза связывает его развитие с ретроградным забросом менструальной крови в брюшную полость и последующей имплантацией на брюшине малого таза и яичниках [12]. Имеется большой практический материал, посвященный роли генети-

ческих, гормональных факторов, а также состояния иммунного статуса в патогенезе данного заболевания [4, 6, 8]. За последние годы круг поиска новых направлений в разрешении этиопатогенетических вопросов эндометриоза значительно расширился. Изучаются различные факторы гомеостаза — интерлейкины, макрофаги, факторы адгезии, инвазии, ростовые, в том числе сосудистые факторы роста [10, 11]. Развитие эндометриоза происходит в условиях повышенного ангиогенеза и сниженной способности клеток эндометрия к апоптозу при возможном высоком инвазивном потенциале таких компонентов межклеточного матрикса, как коллаген, ламинины, протеогликаны. В связи с этим представляют интерес исследования при генитальном эндометриозе состояния регуляторов процессов ремоделиции компонентов внеклеточ-

ного матрикса, в первую очередь, протеолитической системы. Имеющиеся публикации, посвященные роли протеолитической системы при генитальном эндометриозе, ограничиваются исследованием одного класса или вида протеиназ, зачастую без учета активности их эндогенных ингибиторов [1, 2, 3].

Практически неизученными остаются вопросы взаимодействия внутри системы протеолиза, ее взаимосвязи с эндокринной системой, в том числе в условиях ограниченного влияния половых стероидных гормонов у больных эндометриозом. Все это значительно усложняет интерпретацию результатов, определение диагностически значимых диапазонов активности исследуемых показателей, разработку в дальнейшем на этой основе патогенетически обоснованной терапии, направленной на нормализацию протеолитических процессов при данной патологии.

**Целью исследования** явилось изучение активности протеиназ и их эндогенных ингибиторов в сыворотке крови больных эндометриозом в условиях тотальной гипострогении.

#### **Материалы и методы**

Для лечения больных эндометриозом применяли агонист гонадотропного релизинг гормона (а-ГнРГ) в депо-форме. Препарат золадекс, содержащий 3,6 мг гозерелина ацетата, вводили подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней в течение 6 месяцев. После 2–3 инъекций в связи с выраженностью побочных эффектов золадекса больным назначали монофазный

комбинированный оральный контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела — препарат новинет в непрерывном режиме (add-back терапия).

Нами пролечены 32 больные эндометриозом. У 24 пациенток курс лечения включал шесть инъекций золадекса, у 6 — четыре инъекции, у 2 — три инъекции. Возраст больных колебался от 25 до 45 лет (средний возраст составил  $31,9 \pm 5,5$ ). По локализации очагов эндометриоза больные были представлены следующим образом: экстрагенитальный эндометриоз — 1, тела матки I–II ст. — 6, наружный генитальный (диагноз установлен лапароскопически) — 25. У 13 из 32 больных (40,6%) лечение было начато в первые 10 суток после оперативного вмешательства. У 8 из этих больных диагноз эндометриоза в ходе данного оперативного вмешательства был установлен впервые. В контрольную группу включено 43 здоровых женщины от 28 до 41 лет ( $35,7 \pm 2,9$  лет).

Основные клинические симптомы эндометриоза и жалобы больных представлены в таблице 1. Среди обследованных нами больных наиболее частыми симптомами эндометриоза были: боли в период менструации — у 65,5%, боли внизу живота, не связанные с менструациями — у 40,6%, диспареуния — у 37,5%. На боли в крестце предъявляли жалобы 3 пациентки. При гинекологическом осмотре жалобы на болезненность при пальпации области яичников предъявляли — 5 (15,6%) пациенток, заднего свода — 4 (12,5%), матки — 1 (3,1%) больная.

**Таблица 1**

#### **Клиническая симптоматология эндометриоза**

Больные, у которых определяли данный симптом	Симптомы эндометриоза и жалобы больных									
	дисменорея	«мажущие» выделения до менструаций	гиперменорея	гиперполименорея	боли внизу живота	боли в крестце	диспареуния	болезненность при пальпации		
								свода влагалища	области яичников	матки
Абс. число	21	12	11	1	13	3	12	4	5	1
%	65,6	37,5	34,4	3,1	40,6	9,4	37,5	12,5	15,6	3,1

Первичным бесплодием страдали 7 (21,9%) больных, вторичным — 5 (15,6%). У 13 (40,6%) женщин в анамнезе были беременности и роды, которые протекали нормально, закончились рождением здоровых детей. Гормональное лечение по поводу эндометриоза ранее получали 19 (59,4 %) пациенток. Применялись различные группы препаратов: монофазные КОК, прогестины, антиэстрогены, антигонадотропины, а-ГнРГ (одна больная лечилась золадексом в 1999 г.). Использовались различные режимы гормонотерапии, проводились повторные курсы лечения. Оперативное лечение по поводу эндометриоза в анамнезе было у 11 (34,4%) пациенток. Из инфекций, передаваемых половым путем, микоплазмоз в анамнезе был в 3,1% (1) случаев, уреоплазмоз в 15,6% (5), хламидиоз в 21,9% (7) случаев, микст-инфекция (хламидиоз и уреоплазмоз) имела место в 9,4% (3) случаев. У 3 пациенток ИППП были выявлены и пролечены в процессе лечения золадексом.

ОПА сыворотки крови определяли методом Erlanger V. F. et al. в модификации Кирпиченок Л. Н. [5], активность основных ингибиторов протеиназ (АПИ, МГ, ИЦП) — методом Беловой В. Б. и Хватова Т. А. [9]. Поскольку конечный эффект действия протеолитической системы зависит от соотношения протеиназ и их ингибиторов, для интегральной оценки был введен показатель, который рассчитывали, как соотношение общей протеолитической активности к СИЕ (АПИ+МГ) и выражали в условных единицах — индекс протеолиза (ИП). Исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Витебского государственного медицинского университета. Результаты обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ «Statistica 6.0» и представлены в виде  $M \pm \sigma$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Эффективность терапии золадексом была оценена нами объективно (гинекологический осмотр, ультразвуковое обследование) и субъективно (анкетирование пациенток). Через 4 недели от начала лечения золадексом исчезли такие симптомы, как дисменорея, «мажущие» выделения до менструаций, гиперменорея, гиперполименорея. Наиболее длительно сохранялись такие симптомы, как диспареуния, боли внизу живота и

крестце. Интенсивность болевого синдрома уменьшалась постепенно. Полное отсутствие его отмечено к 20 неделям от начала лечения. При гинекологическом осмотре болезненность при пальпации заднего свода влагалища до лечения была у 4 больных, к 12 неделям сохранилась только у 1 пациентки, к 16 неделям не была отмечена ни у одной из пациенток. Болезненность при пальпации области яичников не была отмечена уже к 8 неделям лечения ни у одной из 5 больных. Болезненность при пальпации матки у одной пациентки исчезла через 4 недели от начала лечения. При этом эффективность терапии не зависела от локализации процесса. Аменорея у 29 (90,6%) пациенток наступила после введения 2 инъекций золадекса, у 3 (9,4%) — после 3 инъекций.

Однако в связи с возникшей стойкой «антагонистической» фазой действия препарата уже на 4 неделе лечения появились побочные эффекты, характерные для постменопаузы. Наиболее выраженными были жалобы на головные боли, эмоциональную лабильность, приливы, потливость. К 8 неделе лечения головные боли выявлялись у 50% больных, эмоциональная лабильность — у 43,8%, приливы — у 87,5%, потливость — у 71,9%. В процессе лечения нарастали также такие симптомы, как депрессия, периферические отеки, астения, бессонница, головокружение, прибавка в весе (в среднем на 2 кг). Жалобы на боли в области сердца, масталгию, увеличение или уменьшение молочных желез, акне, себорею, гирсутизм, тошноту, миалгию, нервозность, судороги нижних конечностей, гипертонию (случаи подъема систолического АД в среднем до 160 мм рт. ст., диастолического — до 100 мм рт. ст.) появлялись через 4 или 8 недель от начала лечения и в дальнейшем существенно не нарастали, но сохранялись на протяжении всего курса лечения. Таким образом, выраженность побочных эффектов значительно ухудшила качество жизни больных и послужила основанием для назначения поддерживающей (add-back) терапии эстрогенгестагенными препаратами.

Для коррекции указанных выше симптомов нами был использован новинет, который назначали 20 больным в непрерывном режиме после 2 инъекций золадекса. При использовании новинета уже через 4 недели

более чем у 50% больных купировались такие симптомы, как снижение либидо, головные боли, эмоциональная лабильность, приливы, потливость, бессонница. К окончанию курса лечения больные не предъявляли жалоб на депрессию, акне, миалгию, уменьшение молочных желез. Сохранялись жалобы на боли в области сердца, масталгию, себорею, периферические отеки, астению, гирсутизм, прибавку в весе, подъемы АД.

Не получали add-back терапию 12 больных. У 8 пациенток имелись противопоказания для ее применения — варикозная болезнь нижних конечностей. При этом у 4 больных в анамнезе был тромбоз поверхностных вен нижних конечностей. Троем из них был назначен климадинон в дози-

ровке по 30 капель 3 раза в день. Три пациентки отказались от применения заместительной гормонотерапии в связи со слабой выраженностью побочных эффектов золадекса.

У больных, не использовавших новинет, жалобы на головную боль, боли в области сердца, масталгию, приливы, потливость, бессонницу, эмоциональную лабильность, подъемы АД, периферические отеки сохранялись в течение всего периода лечения. Такие жалобы, как приливы и потливость после 20 недель лечения уменьшились. Головокружение, прибавка в весе, судороги нижних конечностей, себорея беспокоили больных с прежней интенсивностью.

Отдаленные результаты изучены у всех 32 больных через 3, 6, 9, 12 месяцев после окончания курса терапии (табл. 2).

Таблица 2

## Отдаленные результаты лечения золадексом

Признак	Время, прошедшее после окончания лечения					
	3 месяца		6 месяцев		9 месяцев	
	Число случаев					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дисменорея	0	0	2	6,3	3	9,4
Обильные месячные	0	0	1	3,1	1	3,1
Боли внизу живота в межменструальный период	0	0	3	9,4	2	6,3
Боли при пальпации матки	0	0	1	3,1	2	6,3
УЗ признаки аденомиоза	2	6,3	3	9,4	0	0

Восстановление менструаций в среднем произошло через  $49,5 \pm 14,9$  дней после окончания лечения, при этом минимальный срок восстановления составил 20 дней, максимальный — 80 дней. Побочные эффекты, как правило, купировались самостоятельно в течение 1–2 месяцев после прекращения введения золадекса. У трех больных через 6 месяцев имело место рецидивирование внутреннего эндометриоза (возобновление болевого синдрома, гиперменорея, увеличение размеров матки). У 2 пациенток с эндометриозом яичников зафиксирован рецидив через 9 месяцев после окончания лечения золадексом. Болевой синдром у этих больных отсутствовал. Больным была начата терапия гестагенами. На боли во время менст-

руации через 9 месяцев жаловались 3 больных, на боли внизу живота в межменструальный период — 2 больных. Из 12 пациенток, проходивших лечение по поводу бесплодия, беременность наступила у 2 пациенток.

В течение года после окончания курса терапии золадексом рецидивирование эндометриоза по ультразвуковым данным отмечено у 5 больных (15,6%), возобновление болевого синдрома — у 5 больных (15,6%), маточных кровотечений — у одной пациентки. Стойкий положительный эффект имел место у 21 больной (65,6%).

Нами исследован протеиназно-ингибиторный потенциал сыворотки крови у больных эндометриозом на фоне лечения золадексом (табл. 3).

Таблица 3

**ОПА и активность основных ингибиторов протеиназ  
у больных эндометриозом на фоне лечения а-ГнРГ**

Наименование показателей	Здоровые женщины (n = 43)	Больные эндометриозом					
		продолжительность лечения золадексом					
		до лечения (n=30)	4 недели (n=30)	8 недель (n=30)	12 недель (n=31)	16 недель (n = 29)	20 недель (n = 26)
ОПА, ммоль/л·с	3,61±1,22	5,14±3,65*	6,07±3,75*	5,96±4,19*	5,71±4,78*	4,51±3,85	5,06±3,59*
АПИ, г/л	2,93±0,84	1,59±0,73*	1,44±0,81*	1,66±0,96*	1,77±0,93*•	1,82±0,77*•	1,78±0,83*•
МГ, г/л	3,77±0,84	2,40±0,82*	2,45±0,83*	2,46±0,85*	2,25±0,73*	2,42±0,78*	2,53±0,95*
ИЦП, г/л	0,58±0,17	0,49±0,20	0,48±0,18	0,50±0,21	0,49±0,22	0,46±0,20*	0,49±0,22
СИЕ, г/л	6,69±1,33	3,99±1,09*	3,96±1,23*	4,18±1,30*	4,03±1,29*	4,27±1,22*	4,35±1,13*
ИП, у.ед	0,57±0,26	1,46±1,11*	1,69±1,03*	1,47±1,06*	1,69±1,56*	1,18±1,24*	1,19±0,97*

\*  $P < 0,05$  — достоверность различий в сравнении с уровнем контрольной группы;  
•  $P < 0,05$  — достоверность различий в сравнении с уровнем через 4 недели от начала лечения.

Как видно из представленных данных, у больных эндометриозом до начала курса терапии золадексом выявлены исходно высокий уровень ферментативной активности и низкий ингибиторный потенциал сыворотки крови. Так, ОПА была повышена в 1,5 раза в сравнении со здоровыми женщинами. При этом активность АПИ и МГ была ниже контрольных значений в 1,8 и 1,6 раза соответственно. Следует отметить, что ИЦП не имел статистически значимых отклонений от уровня здоровых женщин. Таким образом, у больных эндометриозом установлен высокий уровень протеолитической активности сыворотки крови на фоне низкого ингибиторного потенциала. Это нашло отражение и в том, что СИЕ была снижена в 1,7 раза, а ИП увеличен в 2,7 раза в сравнении со здоровыми женщинами.

Нами не выявлено различий основных показателей протеолитической системы сыворотки крови больных наружным и внутренним эндометриозом. В процессе лечения золадексом у больных эндометриозом сохранялась высокая ферментативная активность сыворотки крови. Так, к 4 неделям лечения золадексом выявлено незначительное нарастание ОПА. Если до лечения она была повышена в 1,5 раза, то после первой инъекции выявлен рост ОПА в 1,7 раза в сравнении со здоровыми женщинами. В дальнейшем, после пика активности, ОПА, оставаясь выше контрольных значений, неуклонно снижалась. К 16 неделям лечения ферментативная активность сыворотки

крови больных статистически значимо не отличалась от уровня здоровых женщин. Однако в 20 недель лечения а-ГнРГ выявлена активация протеолитических процессов сыворотки крови пациенток, страдающих эндометриозом.

Исследование ингибиторного потенциала сыворотки крови у больных эндометриозом на фоне лечения золадексом выявило, что активность АПИ и МГ в течение 20 недель наблюдения не претерпела существенных изменений и осталась ниже уровня здоровых женщин. Однако следует отметить, что абсолютные цифровые выражения активности МГ и АПИ имели тенденцию к росту. Это нашло отражение в том, что СИЕ до лечения была снижена в 1,7 раза, а к окончанию курса терапии золадексом уже в 1,5 раза в сравнении со здоровыми женщинами. Кроме того, у больных эндометриозом, получавших новинет, был установлен рост активности АПИ к 12 неделям лечения на 22,9% относительно его уровня в 4 недели. Эта тенденция сохранилась до завершения терапевтического действия золадекса. Из исследуемых ингибиторов активность ИЦП отличалась стабильностью в течение 12 недель лечения золадексом и была сопоставима с уровнем здоровых женщин. Лишь к 16 неделям терапии уровень ИЦП был снижен на 20,7% в сравнении со здоровыми женщинами. В 20 недель активность ИЦП вновь стабилизировалась и не отличалась от контрольных значений.

Таким образом, у больных эндометриозом в процессе лечения а-ГнРГ протеолитическая активность сыворотки крови не претерпела выраженных изменений и сохранила высокий уровень. Кроме высокой ферментативной активности выявлен низкий уровень АПИ и МГ, данная тенденция сохранилась к окончанию лечения золадексом.

#### Выводы

1. А-ГнРГ проявляют свое действие у больных эндометриозом положительным терапевтическим влиянием, в первую очередь, на синдром менструальной дисфункции (дисменорея, «мажущие» выделения до менструаций, гиперменорея, гиперполименорея), в меньшей степени — на болевой синдром.

2. Побочные эффекты разнообразного характера и степени выраженности, возникшие у всех больных в ответ на введение золадекса, у 88% пациенток потребовали применения add-back терапии. Прием микродозированного КОК новинета оказал положительное влияние на самочувствие больных эндометриозом при лечении золадексом.

3. Стойкий положительный эффект в течение года сохранился у 65,6% больных. Рецидивирование эндометриоза по ультразвуковым данным отмечено у 15,6% больных, возобновление болевого синдрома и маточных кровотечений — в 18,8% случаев.

4. Изменения ОПА, АПИ и МГ являются патогенетически устойчивым признаком эндометриоза, вероятно, играющим роль в развитии данного заболевания. Отсутствие динамики этих показателей в процессе лечения а-ГнРГ свидетельствует о том, что в регуляции активности основных компонентов протеолитической системы не принимают участия такие гормоны, как ЛГ, ФСГ, эстрадиол и прогестерон.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адамян, А. В. Система протеолиза в генезе аденомиоза / А. В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 5. — С. 22–25.

2. Берегова, Ю. П. Диагностика та профілактика початкових форм ендометріозу у жінок в умовах агресивних факторів навколишнього середовища / Ю. П. Берегова, К. Ф. Ковшар // Зб. наук. праць / Асоціація акушерів-гінекологів України; под науч. ред. А. Я. Сенчук. — Київ, 2006. — С. 44–47.

3. Дивакова, Т. С. Органосохраняющее лечение больных при сочетании миомы матки и эндометриоза гениталий: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Витебск, 2000. — 199 с.

4. Железнов, Б. И. Клинико-морфологические особенности внутреннего эндометриоза тела матки в постменопаузе / Б. И. Железнов, А. Н. Стрижаков, И. С. Талина // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 6. — С. 37–42.

5. Кирпиченко, Л. Н. Протеиназы и их ингибиторы в гнойной хирургии и онкологии / Л. Н. Кирпиченко, А. Н. Косинец. — Витебск: ВГМУ, 2003. — 409 с.

6. Радецкая, Л. Е. Эндометриоидная болезнь (патогенез, диагностика, лечение) / Л. Е. Радецкая, Л. Я. Супрун – Витебск: ВГМУ, 2000. — 112 с.

7. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева [и др.]; под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: Мед. информ. агенство, 1997. — 768 с.

8. Стрижаков, А. Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. — М.: Медицина, 1995. — 330 с.

9. Хватов, В. Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В. Б. Хватов, Т. А. Белова; МЗ РСФСР. — М., 1981. — 16 с.

10. Angiogenesis in endometriosis / J. Fujimoto [et al.] // 7<sup>th</sup> Biennial World Congress of endometriosis, 14–17 May 2000: Abstracts. — London, 2000. — № 4.

11. Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle / P. J. Van der Linden [et al.] // Fertil. Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 1210–1216.

12. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J. A. Sampson // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1927. — № 14. — P. 422–469.

Поступила 05.03.2007

УДК: 616.361 - 002.1 - 022: 547.93

### АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ХОЛАНГИОГЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А. А. Н. Аль-Фиди, А. И. Грицук, З. А. Дундаров

Гомельский государственный медицинский университет

Изучена антиоксидантная активность желчи у различных категорий больных с острой холангиогенной инфекцией. Применявшаяся методика впервые предложена для исследо-