

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов  
УДК 618.6/7-008.9:577.152

**АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ  
ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ И ЭНДОМЕТРИТЕ**

*В.Г. Чикин, А.А. Ерохина, В.В. Пчелинцев*

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

Воспалительный процесс любой локализации сопровождается повышением ферментативной активности в очаге воспаления и крови, что является важным патогенетическим звеном и в развитии и исходе воспаления в матке при нормальном и осложненном эндометриом течении послеродового периода. Проведено исследование активности лизосомальных энзимов (катепсина D,  $\beta$ -D-галактозидазы, ДНК-азы) с целью определения их клинического значения в диагностике и контроле за эффективностью лечения послеродового эндометрита. Выявленные изменения концентрации данных ферментов в метроаспирате более информативны для оценки тяжести воспалительного процесса внутри матки.

*Ключевые слова:* лизосомальные ферменты, послеродовый период, послеродовый эндометрит.

Лизосомальные энзимы, проявляя катаболическую направленность своего действия, осуществляют последовательное глубокое расщепление различных биологических полимеров до низкомолекулярных продуктов [10].

При воспалении, деструктивных и аллергических реакциях, нарушении процессов гемостаза, происходит избыточная активация протеолиза, что является важным патогенетическим звеном в развитии этих процессов и их исходе [9]. Любое воспаление сопровождается повышением ферментативной активности в очаге воспаления и крови [12].

Гнойно-воспалительные заболевания в послеродовом периоде представляют собой одну из актуальных проблем современных акушерства и гинекологии, среди которых доминирует послеродовый эндометрит [1, 3, 5].

Анализ доступной литературы позволяет заключить, что в полости послеродовой матки формируется раневой процесс, особенностью которого является

наличие фазы воспаления даже в физиологических условиях [1, 7, 8]. Закономерности перехода из физиологического состояния в патологическое, то есть в эндометрит, остаются малоизученными.

Поиск новых решений в этой области заставил обратить внимание на значимость как общих, так и местных факторов в развитии и течении заболевания [2, 4, 6]. Активную роль в процессах воспаления играют энзимы лизосом клеток-эффекторов воспалительного процесса, функционирующие в поврежденных органах и тканях, осуществляя деструкцию тканевых структур [9, 10, 12].

Поэтому представляет интерес изучение активности лизосомальных ферментов на организменном и местном уровнях и их значения для развития воспаления в послеродовой матке при нормальном и осложненном эндометриом течении послеродового периода. Это позволит проводить лечение эндометрита после родов не только на организменном уровне, но и на органном, и эффективно контролировать исход заболевания.

Цель настоящего исследования состоит в выяснении активности энзимов в развитии послеродового эндометрита и их клинического значения в диагностике и контроле эффективности лечения.

Для этого изучены: особенности активности различных фракций лизосомальных ферментов (катепсина D,  $\beta$ -D-галактозидазы, ДНК-азы) в полости матки и сыворотке крови у женщин с физиологическим и осложненным течением послеродового периода; их динамика при местном лечении послеродового эндометрита.

#### Материалы и методы

В сыворотке крови и метрoаспиратах исследовались уровни ферментов лизосом: катепсин D,  $\beta$ -D-галактозидаза, ДНК-аза.

Метрoаспират из полости матки получали на пятые и седьмые-девятые сутки послеродового периода. Кровь получали при пункции кубитальной вены, сыворотку отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Оценка энзиматической активности катепсина D,  $\beta$ -D-галактозидазы, ДНКазы проводилась спектрофотометрически (А.А. Покровский, А.И. Арчаков, 1968).

Активность ферментов выражали в условных единицах, которые рассчитывали исходя из нмоль конечных продуктов ферментативной реакции за одну минуту на один миллиграмм белка.

Полученные данные были статистически обработаны по общепринятой вариационной методике с использованием критерия Стьюдента.

Все обследуемые были разделены на 2 группы: I (группа контроля) – 46 женщин с физиологическим течением послеродового периода; II (основная) – 19 родильниц, пуэрперий которых осложнился эндометритом легкой компенсированной формы.

В группу контроля вошли 46 женщин в возрасте 21-25 лет с физиологическим течением беременности и нормальными срочными родами с отсутствием факторов риска развития гнойно-септических осложнений и неотягощенным гинекологическим анамнезом. Из них первородящих было 27, повторнородящих – 19. Динамика инволю-

ции матки при бимануальном и ультразвуковом исследованиях соответствовала физиологической.

Во II группу отнесены 19 родильниц после естественного родоразрешения с клиническими признаками легкой компенсированной формы послеродового эндометрита. Их средний возраст составил  $23,5 \pm 0,9$  лет, первородящих было 15, повторнородящих – 4, повторнобеременных – 7. У большинства женщин в анамнезе отмечены перенесенные ОРВИ, у 6 – ангины, у 3 – пневмонии. Гинекологический анамнез отягощен в 5 случаях хроническим сальпингоофоритом, в 2 – эндоцервикозом, у 3 анамнестически отмечались гонорея и трихомониаз, у 6 проводилась диатермокоагуляция по поводу эрозии шейки матки. В течение беременности 8 женщин лечились в стационаре по поводу угрожающего прерывания беременности и 3 – гестационного пиелонефрита. Роды были срочными через естественный родовой путь. У 3 рожениц были осложнения: 2 случая плотного прикрепления плаценты с ручным отделением последа и 1 случай с тяжелой преэклампсией. Родилось 19 живых детей с оценкой по шкале Апгар 7/8 – 8/9 баллов.

Первые симптомы заболевания у 14 родильниц зарегистрированы на 4 день послеродового периода и у остальных – на 5-й день. Клинические проявления заболевания характеризовались гипертермией свыше  $37,6$  °С, у 3 родильниц был озноб. Три женщины жаловались на схваткообразные боли в нижних отделах живота, 2 – на болезненность при пальпации гипогастральной области. У всех изменялся характер и количество выделений, приобретавших неприятный запах.

При объективном обследовании и УЗИ констатированы у 8 женщин субинволюция матки, у всех – патологические эхо-сигналы в ее полости.

Лечение проводили по стандартной схеме: инфузионная дезинтоксикационная терапия, длительное промывание полости матки (ДПМ) охлажденным раствором фурацилина 1:5000 по 1 процеду-

ре в течение 1-2 дней. Антимикробная терапия полусинтетическими пенициллинами применялась только у 9 женщин.

Экстраполяция учения о ране на послеродовую матку позволила дополнить проводимое лечение и увеличить его эффективность с помощью применения методов и принципов терапии раневого процесса местно, в некоторых случаях без системного и местного применения антибиотиков.

Лаваж проводили через систему из 2-х трубок (приточной и дренажной) раствором фурацилина 1:5000, предварительно охлажденным до +5 – +10 °С. Струйно

отмывали полость матки до появления прозрачного раствора, а затем капельно в течение 0,5 – 1 часа. На одно промывание расходовали 2-3 литра раствора. Критериями излеченности служили такие клинические данные, как улучшение самочувствия, нормализация температуры, изменение характера выделений и полноценная инволюция матки, подтвержденная ультразвуковым исследованием.

#### Результаты и их обсуждение

Данные биохимических исследований энзимов в сыворотке крови и метроаспирате представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

#### Активность лизосомальных ферментов в сыворотке крови ( $M \pm t$ усл. ед.)

	Группа обследованных		Катепсин D	ДНК-аза	$\beta$ -D-галактозидаза
I	I группа (n=46)		2.14 $\pm$ 0.17	137.81 $\pm$ 7.79	0.37 $\pm$ 0.04
II	II группа (n=19)	до лечения	2.67 $\pm$ 0.24	38.74 $\pm$ 7.43	0.50 $\pm$ 0.09
III		после лечения	2.88 $\pm$ 0.41	94.22 $\pm$ 9.41	0.83 $\pm$ 0.03
			I-II p>0,05 II-III p>0,05 I-III p>0,05	I-II p<0,01 II-III p<0,01 I-III p<0,01	I-II p>0,05 II-III p<0,01 I-III p<0,01

Таблица 2

#### Активность лизосомальных ферментов в метроаспирате ( $M \pm t$ усл. ед.)

	Группа обследованных		Катепсин D	ДНК-аза	$\beta$ -D-галактозидаза
I	I группа (n=46)		3.55 $\pm$ 0.75	39.47 $\pm$ 6.31	1.20 $\pm$ 0.08
II	II группа (n=19)	до лечения	22.44 $\pm$ 2.26	337.60 $\pm$ 44.30	1.46 $\pm$ 0.29
III		после лечения	11.99 $\pm$ 0.67	150.72 $\pm$ 43.60	3.20 $\pm$ 0.30
			I-II p<0,05 II-III p<0,05 I-III p<0,05	I-II p<0,01 II-III p<0,01 I-III p<0,01	I-II p>0,05 II-III p<0,05 I-III p<0,05

Активность катепсина D в сыворотке крови у женщин с начавшимся эндометритом не отличалась от показателей контрольной группы, в то время как в аспирате во II группе обследованных активность была значительно выше (превышала в 7 раз). Таким образом, начало заболевания характеризовалось значительным увеличением активности катепсина D в очаге воспаления – полости матки, в то время как в сыворотке крови существенных отличий не отмечено. Мест-

ное лечебное воздействие (ДПМ) сопровождалось достоверным снижением активности катепсина D в матке. Поэтому для диагностики начинающегося послеродового эндометрита и для динамической оценки эффективности лечебных мероприятий более значимыми являются уровни катепсина D во внутриматочном содержимом, тогда как его показатели в сыворотке крови не отражают переход воспалительного процесса в эндометрит (в патологический вариант).

Уровень активности ДНК-азы при нормальном течении послеродового периода в сыворотке крови более чем в 3 раза превышает таковой в метроаспирате. В тоже время при эндометрите данный показатель имеет существенно значимое обратное соотношение. Можно предположить, что подобные изменения обусловлены феноменом программированной клеточной смерти, так как ДНК-аза может быть маркером деградации ДНК [11]. Лечебное местное воздействие приводит к исчезновению клинических проявлений эндометрита, к повышению активности фермента в сыворотке с одновременным ее снижением в метроаспирате, хотя цифры не достигают контрольных значений.

Существенного отличия показателей  $\beta$ -D-галактозидазы в сыворотке и метроаспирате между группами не отмечено. В то же время их активность одинаково была достоверно выше во внутриматочном содержимом, особенно при начальной форме эндометрита. Лечебные мероприятия (главным образом местное длительное проточное промывание матки) приводили к достоверному увеличению величины активности фермента в сыворотке и внутриматочном аспирате. Таким образом, местное комплексное воздействие охлажденного антисептика с одновременным вымыванием токсичного содержимого из очага инфекции (внутренняя поверхность полости матки) способствует усилению ферментозависимой деградации гликопротеидов и углеводов во внутриматочном содержимом.

#### Выводы

1. При эндометрите отмечается существенное повышение активности катепсина D во внутриматочном содержимом, что может служить критерием развития патологического процесса в полости матки. Местное воздействие на первичный очаг (ДПМ) на фоне исчезновения симптомов заболевания приводит к значительному снижению его уровня, хотя и не достигающего контрольных значений.

2. Показатели активности ДНК-азы значительно повышаются, главным обра-

зом, во внутриматочном содержимом у женщин с начальной формой послеродового эндометрита, при низком его уровне в сыворотке. Воздействие на первичный очаг (ДПМ) сопровождается существенным снижением уровня ДНК-азы в содержимом полости матки с одновременной тенденцией к ее увеличению в сыворотке.

3. Активность  $\beta$ -D-галактозидазы при эндометрите не отличается от физиологического течения послеродового периода, а промывание матки охлажденным антисептиком существенно увеличивает активность этого фермента в сыворотке и в полости матки.

4. Исследуемые показатели в метроаспирате более информативны для оценки тяжести воспалительного процесса внутри матки. Воздействие местно на очаг воспаления (ДПМ) вызывает наряду с ликвидацией клинических проявлений эндометрита динамику в сторону восстановления цифр, приближенных к физиологическим нормам. Хотя даже при исчезновении клинических проявлений эндометрита нормализация ферментативных показателей происходит не во всех случаях.

#### Литература

1. Абрамченко В.В. Послеродовый эндометрит и субинволюция матки / В.В. Абрамченко. – СПб.: ЭЛСБИ-СПБ, 2008. – 227 с.
2. Вербицкая М.С. Особенности течения, диагностики и прогнозирования послеродового эндометрита / М.С. Вербицкая // Медицинский журнал. – 2011. – №3(37). – С. 22-29.
3. Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений / А.А. Вересова [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, №4. – С. 30-37.
4. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита / В.С. Горин [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 21-29.
5. Краснопольский В.И. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика

- и лечебная тактика / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – №7(5). – С. 76-81.
6. Можейко Л.Ф. Гистологическое исследование соскобов полости матки у рожениц с послеродовым эндометритом / Л.Ф. Можейко, Т.А. Летковская, М.С. Вербицкая // Медицинский журнал. – 2010. – №4(34). – С. 90-92.
7. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин / О.А. Пересада. – М.: МИА, 2009. – 680 с.
8. Чикин В.Г. Принципы диагностики и лечения послеродового эндометрита как профилактики септических состояний рожениц / В.Г. Чикин, В.В. Пчелинцев, Ю.К. Гусак // Критические состояния в акушерстве и неонатологии: материалы Всерос. междисциплинарной науч.-практ. конф. – Петрозаводск, 2003. – С. 253-257.
9. Chapman H.A. Jr. The role of the tissue injury and remodeling / H.A. Chapman Jr., J.S. Munger, G.P. Shi // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 155-159.
10. Distinctive inhibition of the lysosomal targeting of lysosome and cathepsin D by drugs affecting pH gradients and protein kinase C / J. Radons [et al.] // Biochem. J. – 1994. – Vol. 302. – P. 581-586.
11. Gavrieli Y. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA-fragmentation / Y. Gavrieli, Y. Sherman, S.A. Ben-Sasson // J. Cell. Biol. – 1992. – Vol. 119, №3. – P. 493-501.
12. Increased myeloperoxidase enzyme activity in plasma is an indicator of inflammation and onset of sepsis / N. Kothari [et al.] // J. of critical care. – 2011. – Vol. 26, (№ 4). – P. 435.e1-435.e7.

#### THE ACTIVITY OF LYSOSOMAL ENZYMES IN UNCOMPLICATED POSTPARTUM AND ENDOMETRITIS

V.G. Chikin, A.A. Erokhina, V.V. Pchelintsev

The inflammatory process in any localization is accompanied by an increase of the enzymatic activity in the focus of inflammation and blood, which is an important pathogenetic element in the development and result of inflammation in the uterus in normal postpartum and postpartum complicated by endometritis. There was the research of activity of the lysosomal enzymes (cathepsin D,  $\beta$ -D-galactosidase, DNA-ase) for determining of their clinical significance in the diagnostics and controlling of their efficiency of treatment of postpartum endometritis. Identified changes in the concentration of these enzymes in metroaspirate are more informative to measure the severity of the inflammatory process in the uterus.

*Keywords:* lysosomal enzymes, postpartum, postpartum endometritis.

Чикин Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru.

Ерохина Алла Анатольевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог.

Тел.: 8-4912-25-27-63.

Пчелинцев Вадим Викторович – к.м.н., доц. кафедры акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: vpvchel@rambler.ru.