

ПОЗИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ СУБТИЛИЗИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭСТРОГЕН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Татьяна Аннавна ЭМЕДОВА, Константин Юрьевич МАКАРОВ,
Павел Геннадьевич МАДОНОВ, Татьяна Михайловна СОКОЛОВА,
Светлана Владимировна АЙДАГУЛОВА, Игорь Олегович МАРИНКИН

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – изучить клиническую эффективность иммобилизованных субтилизинов при лечении эстроген-индуцированной хронической венозной недостаточности (ХВН) у женщин репродуктивного возраста. **Материал и методы.** Проведено комплексное изучение объективного статуса с использованием шкалы VCSS, гемостаза, биохимических показателей крови и УЗИ сосудов малого таза у 73 женщин в возрасте $32,8 \pm 2,9$ года с ХВН, впервые возникшей на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, принимающих иммобилизованные субтилизины по 800 ЕД 2 раза в сутки в течение 15 дней. **Результаты.** После лечения отмечено значимое позитивное влияние иммобилизованных субтилизинов на объективный статус по данным модифицированной шкалы VCSS. Выявлено снижение концентрации маркеров тромбинемии. При доплерометрии обнаружено улучшение показателей кровотока со стабилизацией состояния сосудистого русла. **Вывод:** прием иммобилизованных субтилизинов эффективен при лечении ХВН у женщин на фоне длительного приема комбинированных оральных контрацептивов.

Ключевые слова: осложнения гормональной контрацепции, эстроген-индуцированная хроническая венозная недостаточность, иммобилизованные субтилизины, доплерометрия.

Женщины репродуктивного возраста часто используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК) как наиболее удобные средства контрацепции. Возможность их длительного применения ограничена ввиду развития осложнений, среди которых наиболее частое – эстроген-индуцированная хроническая венозная недостаточность (ХВН), повышение риска тромбообразования и снижение лимфооттока [1, 7]. Ведущими симптомами становятся чувство тяжести в ногах и отеки, венозная боль, внешние проявления в виде телеангиоэктазий, расширенных ретикулярных вен и пигментации. Для лечения ХВН в подобных случаях показаны флеботоники [6, 7], но их терапевтический ресурс ограничен тонирующим влиянием на гладкомышечный слой венозной стенки без существенной противовос-

палительной активности и без коррекции патологической гиперкоагуляции.

На фармацевтическом рынке России представлен инновационный лекарственный препарат тромбовазим[®], который при пероральном приеме обладает тромболитической и лимфостимулирующей активностью при тромботических состояниях и сосудистой патологии, с выраженной эффективностью и хорошей переносимостью [3–5]. Фармакологически активными агентами препарата являются высокоочищенные ферменты субтилизины, иммобилизованные на полиэтиленоксиде. По фармакологическим свойствам препарат принадлежит к группе лекарственных средств, действующих на сердечно-сосудистую систему, и может быть отнесен одновременно к двум подгруппам: а) средства, ингибирующие и стимули-

Эмедова Т.А. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: tatianameddkb@ngs.ru
Макаров К.Ю. – д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: fdpngma@mail.ru
Мадонов П.Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: kaffarm@yandex.ru
Соколова Т.М. – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: tatyana3965@mail.ru
Айдагулова С.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции, e-mail: s.aydagulova@gmail.com
Маринкин И.О. – д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, e-mail: rector@ngmu.ru

рующие систему свертывания крови; б) средства, улучшающие кровоснабжение органов и тканей в подразделе «средства, улучшающие кровоснабжение и метаболизм миокарда». Наряду с этим имеются данные о противовоспалительной активности субтилизинов и позитивном влиянии при трофических изменениях в тканях [8–10].

В настоящий момент в клинической практике нет общепринятой шкалы или тест-системы для определения достоверных критериев связи ХВН и приема КОК. Между тем известно, что манифестная картина ХВН, возникшая в первые 4–6 мес. приема КОК, с высокой степенью вероятности считается эстроген-индуцированной [4, 7]. Цель нашей работы – изучить клиническую эффективность иммобилизованных субтилизинов при лечении хронической венозной недостаточности, впервые возникшей у женщин репродуктивного возраста на фоне приема комбинированных оральные контрацептивов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное исследование для оценки эффективности и переносимости лекарственного препарата на основе иммобилизованных субтилизинов. Диагностика симптомов и лечение ХВН проводились в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации флебологов России по лечению хронических заболеваний вен. Работа выполнена с соблюдением требований Хельсинкской декларации по обследованию и лечению людей и одобрена комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета 23 ноября 2014 г., протокол № 3.

Обследовано 73 женщины репродуктивного возраста ($32,8 \pm 2,9$ года) с клинической картиной ХВН, непрерывно принимающих КОК в течение 2–5 лет. У всех пациенток впервые выявленная ХВН развилась в течение 6 первых месяцев приема КОК. Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет; симптомы хронических заболеваний вен клинического класса C0s–C1s по шкале CEAP, впервые возникших на фоне приема КОК; отсутствие беременности на протяжении исследования; отсутствие новых модифицируемых факторов риска варикозной болезни на фоне приема КОК. Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании; клинические и лабораторные признаки гипокоагуляции; прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови; онкологические заболевания; тромбозы вен нижних конечностей в анамнезе и на протяжении исследования.

Всем пациенткам проведено комплексное обследование: сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, биохимический анализ крови, исследование гемостаза, УЗИ органов малого таза с доплерометрией. Иммобилизованные субтилизины были назначены в дозе 1600 ЕД в сутки в 2 приема за 30–40 мин до еды в течение 15 дней.

В ходе работы использована классификация CEAP (Clinical, Etiological, Anatomical and Pathophysiological – клиническая, этиологическая, анатомическая и патофизиологическая), которая была издана в середине 1990-х годов и пересмотрена в 2004 г. [10]. В настоящее время классификация CEAP рекомендована к использованию в повседневной клинической практике международными научными объединениями, а также Ассоциацией флебологов России [7]. Шкала VCSS (Venous Clinical Severity Score – оценка значимости венозных клинических проявлений) была разработана специальным комитетом Американского венозного форума в 2000 г. с целью дополнения классификации CEAP инструментом оценки состояния пациента при динамическом наблюдении [11].

Выраженность субъективных симптомов ХВН до и после лечения оценивали по шкале VCSS. Данная шкала использует ряд клинических признаков, которым присваивают балльный эквивалент в зависимости от их выраженности. При клиническом осмотре по шкале VCSS оценивали боль в ногах, наличие варикозно-измененных вен и отека, пигментацию кожи, проявления воспаления и индурации, а также режим ношения компрессионного трикотажа – каждый признак от 0 до 3 баллов. Оценка суммы баллов при динамическом наблюдении позволяет объективизировать жалобы при ХВН и самые незначительные изменения. Результаты биохимического анализа крови и показателей гемостаза пациенток получены в клинической сертифицированной лаборатории.

УЗИ проводили на ультразвуковом аппарате SonoScape SSI-6000 (SonoScape Medical Corp., Китай) в комплекте мультисигментных трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков по общепринятой методике обследования органов малого таза у женщин. Исследование кровотока в матке начинали с обеих маточных артерий на уровне перешейка или в области трубных углов с соблюдением угла инсонации. Для оценки кровоснабжения матки и придатков использованы такие показатели, как максимальная систолическая скорость, конечно-диастолическая скорость и уголнезависимые индексы периферического сопротивления (резистентности и систоло-диастолическое отношение) [2].

В зашифрованную индивидуальную карту каждой пациентки на момент включения в исследование вносили следующие данные: возраст, рост, масса тела; диагноз по клинической шкале СЕАР; результаты оценки по балльной шкале VCSS; показатели биохимического анализа крови; показатели гемостаза; данные УЗИ сосудов малого таза. На момент окончания курса терапии вносили результаты повторных осмотров и всех выполненных исследований, а также данные о безопасности применения препарата. В качестве параметров безопасности фиксировали такие нежелательные явления, как кровотечение, аллергия и другие.

При статистической обработке данных вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку среднего арифметического (m), уровень значимости (p). Различие двух сравниваемых величин считалось достоверным при уровне $p < 0,05$. В случаях нормального распределения признаков для статистической оценки применяли параметрический t -критерий Стьюдента. При больших отклонениях распределений признака от нормального вида для повторных измерений зависимых выборок был использован непараметрический W -критерий Вилкоксона. Для выявления достоверности различий качественных показателей использовали критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил $32,8 \pm 2,9$ года, масса тела $69,4 \pm 11,0$ кг, рост $167,7 \pm 6,1$ см. По социальному статусу пациентки распределились следующим образом: служащие – 51 %, домохозяйки – 21,3 %, студентки – 14,9 % и рабочие – 12,7 % случаев. Таким образом, обследованные женщины имели, как правило, высшее или среднее специальное образование, преимущественно сидячую работу и гиподинамию. Все пациентки были осмотрены флебологом для оценки состояния венозной системы нижних конечностей, клинический класс C0s (СЕАР) диагностирован у 28 % пациенток, C1s по СЕАР – у 72 %. В структуре экстрагенитальной патологии первое ранговое место (10,4 %) занимало ожирение. Относительно высокий удельный вес имел хронический пиелонефрит (9,1 %).

Средний возраст менархе составил $13,0 \pm 1,4$ года. В структуре нарушений менструального цикла у женщин с ХВН, возникшей на фоне приема КОК, преобладала дисменорея – 13,1 %; в 10,4 % случаев – синдром поликистозных яичников. Анализ гинекологических заболеваний выявил наличие вагинитов у 13,1 %, эндометриоза у 10,4 %, эрозии шейки матки у 10 % и

миомы тела матки у 3,0 % пациенток. При анализе репродуктивной функции установлено, что каждая пятая пациентка в исследовании не имела беременности в анамнезе (в 19,5 % случаев). Своевременные роды: одни – у 37,6 %, двое и более – у 12,9 % женщин. Медицинские аборт в анамнезе имели место в 23,3 % случаев, самопроизвольный выкидыш – у 6,5 % пациенток. Таким образом, отягощенный акушерский анамнез имели около половины обследуемых женщин. По длительности приема КОК на момент включения в исследование пациентки расположились следующим образом: менее 2 лет – 21 женщина (29 %), от 2 до 4 лет – 22 (30 %), 5 лет и более – 30 (41 %).

Суммирование баллов по шкале VCSS при осмотре в начале лечения и по прошествии курса терапии субтилизинами продемонстрировало значимое улучшение состояния венозной системы нижних конечностей. Выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,05$) таких признаков, как боль, отеки и субъективное ощущение тяжести в голенях после курса лечения (табл. 1).

Оценка показателей биохимического анализа крови у пациенток с ХВН, возникшей на фоне приема КОК (табл. 2), показала, что уровни общего белка и фибриногена существенно не изменялись в результате проводимой терапии, составив от 63 до 67 г/л. Содержание альбуминов до лечения было значимо ниже ($p < 0,05$), чем после лечения; повышенная концентрация гамма-глобулинов после лечения достоверно уменьшилась.

При анализе динамических показателей гемостаза статистически достоверно показана нормализация показателей свертывающей системы крови – активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), агрегация

Таблица 1

Показатели шкалы VCSS до и после курса лечения субтилизинами

Показатель шкалы VCSS	Пациентки с ХВН ($n = 73$)	
	До лечения	После лечения
Боль	$1,6 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,05^*$
Варикозные вены	$1,5 \pm 0,03$	$1,4 \pm 0,07$
Отек	$2,1 \pm 0,21^*$	$1,5 \pm 0,3^*$
Тяжесть в голенях	$2,4 \pm 0,3^*$	$1,7 \pm 0,38^*$
Пигментация кожи	$0,6 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,01$
Воспаление	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$
Компрессионная терапия	$1,9 \pm 0,28$	$2,1 \pm 0,21$

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 * – отличие от величины соответствующего показателя до лечения статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови пациенток до и после курса лечения субтилизинами

Показатель, содержание	Нормативный показатель	Пациентки с ХВН (n = 73)	
		До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	68,5 ± 1,5	63,0 ± 4,2	67,0 ± 3,4
Альбумины, г/л	61,1 ± 0,5	51,0 ± 1,0*	55,0 ± 0,9*
Альфа-1-глобулины, г/л	5,9 ± 0,1	5,3 ± 0,7	5,4 ± 0,9
Альфа-2-глобулины, г/л	8,4 ± 0,2	8,7 ± 0,5	8,6 ± 0,4
Гамма-глобулины, г/л	15,2 ± 0,8	18,9 ± 0,6*	16,0 ± 0,3*
Фибриноген, г/л	3,21 ± 0,15	3,52 ± 0,13	3,31 ± 0,11
С-реактивный белок, мг/л	0,9 ± 0,5	0,30 ± 0,10*	0,16 ± 0,08*

Таблица 3

Показатели гемостаза до и после курса лечения субтилизинами

Показатель гемостаза	Нормативный показатель	Пациентки с ХВН (n = 73)	
		До лечения	После лечения
АПТВ, с	31,0 ± 2,7	32,6 ± 1,8	33,1 ± 2,6
МНО, усл. ед.	1,10 ± 0,17	1,18 ± 0,30	1,09 ± 0,09
Содержание РФМК, мг/дл	3,1 ± 0,8	5,7 ± 1,2	3,50 ± 1,03*
Содержание Д-димеров, мкг/л	386 ± 173	590 ± 127	406 ± 119*
Агрегация с коллагеном, %	36,70 ± 2,83	34,90 ± 1,90	37,40 ± 3,82

Таблица 4

Допплер-показатели кровотока у пациенток с ХВН до и после курса лечения субтилизинами

Показатель	Нормативный показатель [2]	Пациентки с ХВН (n = 73)	
		До лечения	После лечения
Индекс резистентности	0,58 ± 0,04	0,73 ± 0,05	0,62 ± 0,07*
Систолю-диастолическое отношение	3,0 ± 0,2	3,52 ± 0,19	3,34 ± 0,20

с коллагеном, что подтверждает снижение влияния на один из основных факторов тромбообразования (табл. 3). Также обнаружена отчетливая тенденция изменения содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и Д-димеров, которые являются наиболее информативными показателями тромбинемии и активации внутрисосудистого свертывания. Так, уровень РФМК до начала приема субтилизинов превышал нормативный показатель в 1,83 раза, уровень Д-димеров имел тенденцию к увеличению (в 1,53 раза в сравнении с физиологической нормой). После курса лечения отмечено достоверное уменьшение маркеров тромбинемии.

Для оценки реологических и вазопротективных свойств иммобилизованных субтилизинов оценивали количественные показатели доплерометрии сосудов малого таза маточных, аркуатных и радиальных артерий. Изучение характеристик кровотока в маточных артериях у обследуемых женщин до лечения показало, что величина ин-

декса резистентности была выше референсных значений, а после курса лечения достоверно снизилась и практически пришла в норму (табл. 4). При этом на величину систоло-диастолического отношения, также изначально повышенного у женщин с ХВН, курс проведенной терапии существенного влияния не имел, однако выявлена тенденция к снижению данного показателя.

Таким образом, в исследовании продемонстрирована эффективность иммобилизованных субтилизинов в лечении ХВН на фоне приема КОК. Выявлены объективные статистически значимые улучшения согласно клинической шкале VCSS по таким признакам, как боль в ногах, венозные отеки и чувство тяжести в голенях. Одним из важнейших целевых эффектов субтилизинов является уменьшение признаков гиперкоагуляции и соответствующее снижение риска тромбообразования – к окончанию курса лечения были снижены и стабилизированы такие показатели тромбинемии, как АПТВ, МНО и проба агре-

гации с коллагеном. Кроме того, в исследовании продемонстрированы ключевые противовоспалительные эффекты субтилизинов – снижение содержания С-реактивного белка и гамма-глобулинов у пролеченных пациенток. Вазопротективное влияние препарата на венозные и артериальные сосуды продемонстрировано в ходе ультразвукового доплеровского исследования сосудов малого таза, и статистически значимая положительная динамика выявлена в реологических показателях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что применение иммобилизованных субтилизинов при эстроген-индуцированной ХВН позволяет получить положительный эффект даже после одной курсовой дозы. Отмечено позитивное влияние на объективный статус пациенток по данным обследований по шкале VCSS. У пациенток, принимавших препарат на основе иммобилизованных субтилизинов, выявлено значимое улучшение показателей кровотока в сосудах матки со стабилизацией свертывающей системы крови и уменьшением воспалительного компонента. У препарата благоприятное соотношение эффективности и безопасности. Таким образом, тромбовазим® является эффективным и безопасным для лечения ХВН у женщин на фоне длительного приема КОК.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гребенникова Г.А. Менеджмент побочных эффектов комбинированной гормональной контрацепции (обзор международных рекомендаций) // Репродуктив. медицина. 2014. (3-4). 107–109.

2. Зыкин Б.И., Проскуракова О.В., Буланов М.Н. и др. Стандартизация ультразвукового исследования в гинекологии. II. Допплерографические нормативы артериального кровотока // Эхография. 2001. 2. (3). 289–296.

3. Мадонов П.Г., Киншит Д.Н., Ершов К.И. и др. Опыт клинического применения нового лекарственного препарата Тромбовазим в сосудистой хирургии // Ангиол. и сосуд. хирургия. 2015. 21. (1). 99–104.

4. Мишенина С.В. Эффективность перорального препарата Тромбовазим® в терапии тромбозов глубоких вен нижних конечностей // Ангиол. и сосуд. хирургия. 2016. 22. (3). 91–95.

5. Плотников М.Б., Дыгай А.М., Алиев О.И. и др. Антитромботический и тромболитический эффект нового отечественного протеолитического препарата тромбовазима // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. 147. (4). 418–421.

6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2013. 2. (2). 6–47.

7. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Опыт 6-месячного применения экстракта красных листьев винограда при гормон-индуцированной флебопатии // Ангиол. и сосуд. хирургия. 2014. 20. (3). 102–107.

8. Mao R., Zhou K., Han Z., Wang Y. Subtilisin QK-2: secretory expression in *Lactococcus lactis* and surface display onto gram-positive enhancer matrix (GEM) particles // Microb. Cell. Fact. 2016. 15. ID 80.

9. Tamura Y., Okada K., Kawao N. et al. Profibrinolytic effect of Enzamin, an extract of metabolic products from *Bacillus subtilis* AK and *Lactobacillus* // J. Thromb. Thrombolysis. 2011. 32. (2). 195–200.

10. Yan F., Yan J., Sun W. et al. Thrombolytic effect of subtilisin QK on carrageenan induced thrombosis model in mice // J. Thromb. Thrombolysis. 2009. 28. (4). 444–448.

11. Rutherford R.B., Padberg F.T., Comerota A.J. et al. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment // J. Vasc. Surg. 2000. 31. (6). 1307–1312.

POSITIVE EFFECT OF IMMOBILIZED SUBTILISINS AT THE TREATMENT OF ESTROGEN-INDUCED CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Tatyana Annavna EMEDOVA, Konstantin Yur'evich MAKAROV,
Pavel Gennad'evich MADONOV, Tatyana Mihaylovna SOKOLOVA,
Svetlana Vladimirovna AYDAGULOVA, Igor' Olegovich MARINKIN

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Objective. To study the clinical efficacy of immobilized subtilisins in ten times dosage for the treatment of estrogen-induced chronic venous insufficiency (CVI) in women of reproductive age. **Material and methods.** 73 women $32,8 \pm 2,9$ years old with CVI occurred for the first time on the background of combined oral contraceptives. Women were treated by immobilized subtilisins in dose 800 units twice a day for 15 days. An observational study of the objective status was carried out before and after treatment using the VCSS scale, hemostasis, blood biochemical parameters and the ultrasound study of the small pelvic vessels. **Results.** The significant positive effect on objective status was revealed after treatment according to the modified VCSS scale. The decrease in the concentration of thrombinemia markers indices was revealed. Dopplerometry revealed an improvement in blood flow with stabilization of the vascular bed. **Conclusion.** Immobilized subtilisins are effective and safe for the treatment of chronic venous insufficiency and dishormonal thrombophilic status for women on the background of long-term combined oral contraceptives using.

Key words: complications of hormonal contraception, estrogen-induced chronic venous insufficiency, immobilized subtilisins, Doppler analysis.

Emedova T.A. – assistant of the chair for obstetrics and gynecology, e-mail: tatianameddkb@ngs.ru

Makarov K. Yu. – doctor of medical sciences, associate professor, professor of the chair for obstetrics and gynecology, e-mail: fdpngma@mail.ru

Madonov P.G. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, e-mail: kaffarm@yandex.ru

Sokolova T.M. – doctor of medical sciences, professor of the chair for obstetrics and gynecology, e-mail: tatyana3965@mail.ru

Aydagulova S.V. – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory for cellular biology and fundamental basis of reproduction, e-mail: s.aydagulova@gmail.com

Marinkin I.O. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for obstetrics and gynecology