

Клинический случай применения сулодексида при бесплодии неясного генеза

И.В. Куртов[✉], А.М. Осадчук, Е.С. Фатенкова, А.И. Куртова, И.Л. Давыдкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

[✉]sam-med@mail.ru**Аннотация**

В статье показана возможность применения сулодексида у пациентки с первичным бесплодием неясного генеза, связанным с избытком ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. Клинический пример иллюстрирует возможность наступления беременности при приеме сулодексида на этапе прегравидарной подготовки у пациентки с гипофибринолизом.

Ключевые слова: сулодексид, бесплодие, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

Для цитирования: Куртов И.В., Осадчук А.М., Фатенкова Е.С. и др. Клинический случай применения сулодексида при бесплодии неясного генеза. Гинекология. 2020; 22 (4): 72–74. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200285

Clinical Case

A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin

Igor V. Kurtov[✉], Alexey M. Osadchuk, Elena S. Fatenkova, Alexandra I. Kurtova, Igor L. Davydkin

Samara State Medical University, Samara, Russia

[✉]sam-med@mail.ru**Abstract**

The article shows the possible use of sulodexidi in a patient with primary infertility of unknown origin associated with an excess of the plasminogen activator type 1 inhibitor. This method illustrates the possibility of pregnancy when taking sulodexidi at the stage of pregravidar preparation in a woman with hypofibrinolysis.

Key words: sulodexidum, infertility, inhibitor of plasminogen activator type 1.

For citation: Kurtov I.V., Osadchuk A.M., Fatenkova E.S. et al. A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin. Gynecology. 2020; 22 (4): 72–74.

DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200285

В настоящее время большую роль при первичном бесплодии неясного генеза играют тромбофилии, обусловленные нарушениями в системе фибринолиза. Не выявленные ранее протромботические изменения в плазминовой системе могут играть значимую роль в дефектах имплантации и препятствовать инвазии трофобласта, что приводит к ранним преембриотическим потерям, а также к неудачным попыткам искусственного оплодотворения [1].

Состояние гипофибринолиза часто определяется у женщин при привычном невынашивании беременности, тромбозе глубоких вен, антифосфолипидном синдроме. В настоящее время низкомолекулярные гепарины, а также другие способы лечения гиперкоагуляционного синдрома широко используются при ведении пациенток [2–4]. Определенный интерес вызывают выявление у женщин с данной проблемой избытка ингибитора активатора плазминогена (ИАП) 1-го типа и замедление фибринолиза. ИАП-1 может возрастать при разных патологических состояниях. Его выработку стимулируют тромбин, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α , инсулиноподобный фактор роста, глюкокортикоиды и эндотоксины. Повышение активности ИАП-1 может быть также вызвано полиморфизмом кодирующего его гена SERPINE1. Частота полиморфизма ИАП-1 в общей популяции достигает 20%. При варианте 4G/4G уровень ИАП-1 повышается на 25%. Увеличение уровня ИАП-1 и снижение уровня тканевого активатора плазминогена могут рассматриваться в качестве маркерных сдвигов, отражающих степень эндотелиопатии при привычном невынашивании беременности [5].

Данные показатели нередко выявляются при обследовании женщин на этапе подготовки к экстракорпоральному методу оплодотворения, чем, вероятно, может быть обусловлена невысокая эффективность этого вида вспомогательных репродуктивных технологий [6].

Подходы к терапии при выявлении нарушений в системе фибринолиза включают назначение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол), а также низкомолекулярных гепаринов. Однако отсутствие прямого влияния анти-

агрегантов и антикоагулянтов на процессы фибринолиза не позволяет рассчитывать на достаточную эффективность.

В связи с данными нарушениями целью работы стало изучить возможность воздействия на систему фибринолиза на этапе прегравидарной подготовки для наступления беременности в естественном цикле, без помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Исходя из цели работы нами выбран препарат сулодексид (Вессел® Дуэ Ф). Сулодексид является биологическим лекарственным препаратом, представляющим собой естественную смесь гликозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 дальтон (80%) и дерматансульфата (20%). Механизм действия сулодексида обусловлен двумя основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к антитромбину III, а дерматановая – к кофактору II гепарина. После перорального применения в рекомендованной дозировке количество сулодексида и его производных после эффекта первого прохождения достаточно для индуцирования антиромбинового действия без влияния на обычные параметры коагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, тромбиновое время, активированный фактор X). При пероральном приеме препарат обладает профибринолитическим, ангиопротекторным и антиромботическим действием. Профибринолитическое действие обусловлено повышением в крови уровня тканевого активатора плазминогена и снижением содержания его ингибитора [7]. Возможность перорального приема, отсутствие необходимости в подкожных инъекциях и лабораторном контроле обуславливают удобство амбулаторного лечения данным препаратом.

Представляем вниманию читателей случай применения сулодексида у пациентки Р. на этапе прегравидарной подготовки.

Пациентка Р., 29 лет, временно не работающая, обратилась на консультацию к гематологу с жалобами на отсутствие беременности на протяжении 6 лет. В анамнезе 2 протокола инсеминации и 2 протокола экстракорпорального метода оплодотворения – без результата. Семей-

ный анамнез не отягощен. Мужской фактор бесплодия исключен. Исследование кариотипа не выявило нарушений у пациентки и ее мужа.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, масса тела – 62 кг, рост – 166 см, кожа обычной окраски. Подкожные лимфатические узлы не увеличены. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, 88 в минуту. Артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный.

При обследовании пациентки общий анализ крови без патологии. Гемостазиограмма: международное нормализованное отношение – 1,04 (норма 0,8–1,2), АЧТВ – 34,2 с (28–40 с), фибриноген – 2,91 г/л (2–4 г/л), тромбиновое время – 15,2 с (15–21 с), антитромбин III – 90% (80–120%), агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом – 14 с (11,8–16,2 с), агрегация с коллагеном – 15,2 с (14–18 с), агрегация с универсальным индуктором агрегации – 14,2 с (14–17 с). XIIa-зависимый фибринолиз – 16 мин (6–12 мин), уровень протеина С – 78% (70–130%), уровень протеина S – 88% (50–120%), плазминоген – 80% (80–120%), содержание фактора Виллебранда – 140% (50–160%), уровень ИАП-1 – 88 нг/мл (7–43 нг/мл), гомоцистеин – 6,12 мкмоль/л (5–12 мкмоль/л), D-димер <0,5 мкг/мл (<0,5 мкг/мл). Методом полимеразной цепной реакции у пациентки выявили генетические полиморфизмы свертывания крови: полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы C677T гетерозигота, ИАП-1 675 5G/4G.

Таким образом, у пациентки обнаружены повышение ИАП-1 и замедление Хагеман-зависимого фибринолиза, что нами расценено как возможная причина первичного бесплодия. Выявленные полиморфизмы гемостаза не являются клинически

значимыми, хотя ИАП-1 675 5G/4G, несмотря на широкое распространение в популяции, может приводить к повышению уровня ингибитора и состоянию гипофибринолиза.

С учетом полученных данных и в соответствии с механизмом действия препарата пациентке назначен сулодексид в естественном цикле с 1-го дня цикла по 250 ЛЕ 2 раза в день, утром и вечером, ежедневно. В 1-м цикле беременность не наступила. Через 40 дней приема сулодексида, при контрольном определении уровня ИАП-1, показатель снизился до 34,8 нг/мл, что расценено нами как положительный эффект. Пациентка продолжила прием препарата в соответствии с рекомендациями. Во 2-м цикле на фоне продолжающегося приема сулодексида наступила беременность. Препарат сразу же отменен. В дальнейшем беременность протекала без осложнений. Ежемесячно контролировались показатели гемостазиограммы (АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген, протромбиновое время и D-димер). Показатели находились в пределах референсных значений. Роды самостоятельные, на сроке 39 нед. Ребенок 8–9 баллов по шкале Апгар.

Выводы

Таким образом, при использовании сулодексида на этапе прегравидарной подготовки, после исключения других причин бесплодия, возможно наступление беременности в естественном цикле у женщин с избытком активатора плазминогена 1-го типа и состоянием гипофибринолиза. Коррекция выявленных нарушений в системе фибринолиза при назначении сулодексида, с учетом механизма действия препарата, будет способствовать увеличению частоты наступления беременностей у таких пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ

- Восстанавливает функциональную целостность эндотелия
- Не обладает антикоагулянтным эффектом при пероральном применении¹
- Позволяет снизить частоту развития гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией²⁻⁴



Рег.номер П N012490/01
Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вессел Дуэ Ф, рег. номер П N012490/01.
2. Федоренко А.В., Дикке Г.Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. Фарматека. 2015.
3. Dola L.L., Henyk N.I. Optimization of management tactics of women with fetal loss syndrome against the background of Thrombophilia. The Pharma Innovation Journal. 2017; 6(2): 172–173.
4. Мозговая Е.В., Печерина Л.В. Эффективность сулодексида в комплексной профилактике гестоза у беременных с сахарным диабетом типа 1. Фарматека. 2006; 3: 128–133.

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1.
Тел./факс (495) 225-36-26, www.alfasigma.com.ru

РЕКЛАМА

Литература/References

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоемболии в акушерско-гинекологической практике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоемболических осложнений: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007; с. 223–5. [Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetric and gynecological practice. Molecular genetic mechanisms and strategies for the prevention of thromboembolic complications: A guide for physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007; p. 223–5 (in Russian).]
2. Куртов И.В., Гриценко Т.А., Берман Ю.О. и др. Антикоагулянтная терапия при тромбофилиях, обусловленных нарушениями в системе фибринолиза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 67 (S3): 237–8. [Kurtov I.V., Gritsenko T.A., Berman Yu.O. et al. Antikoagulantnaia terapiia pri trombofiliiakh, obuslovlennykh narusheniami v sisteme fibrinoliza. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2016; 67 (S3): 237–8 (in Russian).]
3. Waldenström U, Hellberg D, Nilsson S. Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization: a randomized, prospective study. Fertil Steril 2004; 81 (6): 1560–4. PMID: 15193477. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.082
4. Куртов И.В., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и др. Патент на изобретение №2017125912/15(044582), дата подачи заявки 18.07.2017 «Способ лечения первичного бесплодия, обусловленного тромбофилиями при проведении экстракорпорального оплодотворения». [Kurtov I.V., Davydkin I.L., Osadchuk A.M. et al. Patent na izobretenie №2017125912/15(044582), data podachi zaiavki 18.07.2017 "Sposob lecheniia pervichnogo besplodiia, obuslovlennogo trombofiliiami pri provedenii ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia" (in Russian).]
5. Ишутина Е.Ю. Состояние фибринолитической системы крови в первом триместре беременности у женщин с привычным невынашиванием. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. [Ishutina E.Yu. Sostoianie fibrinoliticheskoi sistemy krovi v pervom trimestre beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyunashivaniem. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2004.
6. Лындина И.В., Борисова О.Г., Елькомов В.А. и др. Управление гемостазом и фибринолизом при вспомогательных репродуктивных технологиях. Проблемы клин. медицины. 2012; с. 36–47. [Lyndina I.V., Borisova O.G., Elykomov V.A. et al. Upravlenie gemostazom i fibrinolizom pri vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiiakh. Problemy klin. meditsiny. 2012; p. 36–47 (in Russian).]
7. Регистр лекарственных средств России, РЛСР, 2000–2020. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВесселДуэ Ф. Регистрационный номер: П N012490/01 [Register of Medicines of Russia, RLSR, 2000–2020. Instructions for the medical use of the medicinal product Wessel Due F. Registration number: P N012490/01 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куртов Игорь Валентинович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: sam-med@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0420-5735

Осадчук Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-8488-9235

Фатенкова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0001-5545-1886

Куртова Александра Игоревна – студентка 6-го курса ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-6569-4715

Давыдкин Игорь Леонидович – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СамГМУ, лауреат премии Правительства РФ. ORCID: 0000-0003-0645-7645

Igor V. Kurtov – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. E-mail: sam-med@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0420-5735

Alexey M. Osadchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-8488-9235

Elena S. Fatenkova – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0001-5545-1886

Alexandra I. Kurtova – Student, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-6569-4715

Igor I. Davydkin – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-0645-7645

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020