

# Клинический случай применения сулодексида при бесплодии неясного генеза

И.В. Куртов<sup>✉</sup>, А.М. Осадчук, Е.С. Фатенкова, А.И. Куртова, И.Л. Давыдкин

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

<sup>✉</sup>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<sup>✉</sup>, Alexey M. Osadchuk, Elena S. Fatenkova, Alexandra I. Kurtova, Igor L. Davydkin

Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>✉</sup>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  $\alpha$ , 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 антитромбинового 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 антитромботическим 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%), пламиноген – 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 применении<sup>1</sup>
- Позволяет снизить частоту развития гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией<sup>2-4</sup>



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](http://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. Anticoagulantnaia 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. Saint Petersburg, 2004 (in Russian).]
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