

© Стокоз К.Ю., Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С., 2019

УДК 618.177–02:618.175–085.811.2:615.256.52

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.65–68

## Влияние гирудотерапии и гестагенов на ангиогенные факторы роста и маточную гемодинамику у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе

К.Ю. Стокоз, Д.С. Лысяк, Т.С. Быстрицкая

Амурская государственная медицинская академия (675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

**Цель:** оценить влияние гирудотерапии и гестагенов на продукцию ангиогенных факторов роста и маточную гемодинамику у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе. **Материал и методы.** Обследованы 80 женщин с первичной олигоменореей в анамнезе (основная группа) и 40 женщин с правильным ритмом менструаций (контрольная группа). В основной группе 40 женщинам проводили гирудотерапию (1-я подгруппа) и 40 женщин получали гестагены (2 подгруппа). Изучали концентрацию сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) и его растворимого рецептора (sVEGFR1) в сыворотке крови. Проводили ультразвуковое исследование с доплерометрией маточных артерий. **Результаты.** У 17 пациенток основной группы выявлен ановуляторный менструальный цикл, у 63 – недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла. У женщин этой группы исходная концентрация VEGF-A была в 2,2 раза меньше, а индекс резистентности маточных артерий выше, чем в контрольной группе. После прегравидарной подготовки концентрация VEGF-A и sVEGFR1 в сыворотке крови увеличилась, а индекс резистентности снизился. Концентрация ангиогенных факторов роста после гирудотерапии оказалась достоверно выше, чем после лечения гестагенами. Установлена сильная обратная связь между концентрацией факторов ангиогенеза и значением индекса резистентности маточных артерий. **Заключение.** Снижение индекса резистентности и улучшение гемодинамики в артериях, кровоснабжающих матку, после гирудотерапии обусловлено усилением ангиогенеза, а после применения гестагенов – снижением сосудистого сопротивления.

**Ключевые слова:** сосудисто-эндотелиальный фактор роста, рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста, индекс резистентности маточных артерий, бесплодие

Среди женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в анамнезе и с установившимся правильным ритмом менструаций в репродуктивном возрасте часто отмечаются бесплодие и осложненная беременность [1, 3]. Причинами бесплодия в подобной ситуации могут служить недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла и снижение способности эндометрия к имплантации яйцеклетки [2].

Гирудотерапия используется в гинекологической практике с целью подготовки эндометрия к беременности, но количество исследований, посвященных ее эффективности, крайне мало. Имеются единичные сообщения о том, что курсовая гирудотерапия способствует неспецифической активации систем адаптации, гемопоза и ангиогенеза [6–8]. Сегодня при расстройствах менструального цикла в период подготовки к беременности также широко используются гестагены. Но, по данным литературы, они не усиливают экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста в эндометрии в период имплантации [4, 5].

Цель исследования: оценить влияние гирудотерапии и гестагенов на продукцию ангиогенных факторов роста и маточную гемодинамику у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 120 женщин репродуктивного возраста, в том числе 80 с первичной олигоменореей в анамнезе (основная группа) и 40 –

с правильным ритмом менструаций (контрольная группа). Все пациентки при планировании беременности получали фолиевую кислоту (400 мкг в сутки) и йодид калия (250 мкг в сутки). В основной группе 40 женщинам проводили гирудотерапию (1-я подгруппа) и еще 40 женщинам давали гестагены (2-я подгруппа).

Курс гирудотерапии начинался с четвертого дня после окончания менструации. Пиявки устанавливались на точки, расположенные в лонной, нижнебрюшной, паховой, поясничной и крестцовой зонах, а также в зонах проекции печени и селезенки. Применялся метод полной экспозиции пиявок до насыщения, что происходило за 30–60 мин. Количество сеансов определялось индивидуально и варьировало от 7 до 10, на один сеанс приходилось от трех до пяти пиявок. Женщинам 2-й подгруппы назначали дидрогестерон по 20 мг в сутки с 11-го по 25-й день цикла до наступления беременности.

Все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: ожирение, тяжелые соматические болезни, болезни женских половых органов, новообразования.

Базовое обследование осуществлялось согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». НЛФ диагностировали по снижению концентрации прогестерона в сыворотке крови относительно референсных значений на 20–22-й день менструального цикла. Концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста

A (vascular endothelial growth factor A – VEGF-A) в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа с использованием набора VEGF Human ELISA Kit (Bender MedSystems, Австрия). Уровень растворимого тирозинкиназного рецептора-1 сосудисто-эндотелиального фактора роста (sVEGFR1) в сыворотке крови также определяли иммуноферментным методом с помощью набора VEGF Receptor 1 (Soluble) Human ELISA Kit того же производителя. Исследование проводилось на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alegria (ORGenTec Diagnostika, Германия). Оценка интенсивности ангиогенеза осуществлялась по ангиогенному коэффициенту: VEGF-A/sVEGFR1.

Ультразвуковое исследование с доплерометрией маточных сосудов выполнялось в позднюю стадию фазы пролиферации (11–12-й день цикла) и в среднюю стадию фазы секреции эндометрия (20–22-й день цикла) до прегравидарной подготовки (исходно) и через месяц после ее окончания. Сосудистое сопротивление оценивалось по индексу резистентности (ИР) маточных артерий. Исследования выполнялись на ультразвуковом аппарате Mindray DC-7 с доплерометрической приставкой (Mindray, Китай).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10. Вычислялись средняя арифметическая (M) и ее стандартная ошибка (s). Для оценки значимости различий параметрических данных приме-

нялся критерий Стьюдента для независимых выборок. При анализе меры зависимости между показателями использовался коэффициент Спирмена. Различия оценивались как статистически значимые при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

Средний возраст женщин основной и контрольной групп составил  $24,1 \pm 0,5$  и  $24,1 \pm 0,6$  года ( $p > 0,05$ ). Возраст менархе в основной группе был  $12,9 \pm 0,3$ , в контрольной –  $12,7 \pm 0,2$  года ( $p > 0,05$ ). У 63 женщин основной группы установился правильный ритм менструаций, у 17 была олигоменорея. При обследовании в 17 случаях диагностирован ановуляторный цикл, в 63 – НЛФ менструального цикла.

После прегравидарной подготовки концентрации VEGF-A, sVEGFR1 и значение ангиогенного коэффициента у женщин основной группы стали достоверно выше и не отличались от контрольных (табл. 1). Концентрация VEGF-A у пациенток, получавших гирудотерапию, увеличилась на  $127,06 \pm 12,34$  пг/мл, что достоверно выше в сравнении с пациентками, получившими гестагены ( $98,21 \pm 13,17$  пг/мл). У женщин 1-й подгруппы также установлено достоверно большее увеличение концентрации sVEGFR1 (на  $83,31 \pm 10,71$  пг/мл) по сравнению с женщинами 2-й подгруппы (на  $54,57 \pm 9,29$  пг/мл).

При доплерометрическом исследовании у женщин

основной группы выявлено исходное увеличение ИР маточных артерий в позднюю стадию фазы пролиферации эндометрия. После прегравидарной подготовки эти показатели в основной и контрольной группах не отличались. В среднюю стадию фазы секреции эндометрия исходные значения ИР маточных артерий у женщин основной группы были достоверно выше, чем в контроле, а после прегравидарной подготовки они стали достоверно ниже исходных и не отличались от значений контрольной группы (табл. 2).

При анализе межсистемных взаимоотношений между исходными уровнями VEGF-A, sVEGFR1 и значением ИР маточных артерий во всех случаях установлена сильная обратная корреляционная зависимость. После прегравидарной подготовки с применением гирудотерапии обратная зависимость оставалась сильной, а у женщин, получивших гестагены, связь между этими показателями не установлена (табл. 3).

**Таблица 1**  
Концентрация VEGF-A и sVEGFR1 в сыворотке крови и ангиогенный коэффициент у женщин при планировании беременности

Группа	Показатель (M±s)			
	VEGF-A, пг/мл	sVEGFR1, пг/мл	VEGF-A/sVEGFR1	
Контрольная	243,64±27,98	205,38±20,12	1,24±0,14	
Основная	исходно	110,78±11,18	120,87±12,31	0,96±0,12
	после подготовки	225,94±28,66	187,25±14,41	1,21±0,15
1-я подгруппа	исходно	108,11±9,64	113,42±9,37	0,97±0,15
	после подготовки	235,17±28,64	196,73±11,35	1,22±0,16
2-я подгруппа	исходно	116,36±17,86	125,91±15,99	0,96±0,15
	после подготовки	214,57±31,90	180,48±13,26	1,20±0,15

Примечание: разница всех исходных показателей основной группы и ее подгрупп с контролем и показателей до и после прегравидарной подготовки между собой статистически значима.

**Таблица 2**  
ИР маточных артерий (МА) у женщин при планировании беременности в различные фазы менструального цикла (M±s), усл. ед.

Группа	Фаза пролиферации		Фаза секреции		
	левая МА	правая МА	левая МА	правая МА	
Контрольная	0,84±0,01	0,85±0,01	0,79±0,01 <sup>б</sup>	0,80±0,01 <sup>б</sup>	
Основная	исходно	0,86±0,01 <sup>а</sup>	0,87±0,02 <sup>а</sup>	0,84±0,01 <sup>а</sup>	0,85±0,02 <sup>а</sup>
	после подготовки	0,84±0,01 <sup>б</sup>	0,85±0,02 <sup>б</sup>	0,80±0,01 <sup>б,в</sup>	0,80±0,01 <sup>б,в</sup>
1-я подгруппа	исходно	0,87±0,02 <sup>а</sup>	0,88±0,01 <sup>а</sup>	0,85±0,01 <sup>а</sup>	0,86±0,02 <sup>а</sup>
	после подготовки	0,84±0,02 <sup>б</sup>	0,84±0,02 <sup>б</sup>	0,80±0,01 <sup>б,в</sup>	0,80±0,01 <sup>б,в</sup>
2-я подгруппа	исходно	0,85±0,01	0,86±0,01	0,83±0,01 <sup>а</sup>	0,84±0,01 <sup>а</sup>
	после подготовки	0,84±0,02	0,85±0,01	0,79±0,01 <sup>б,в</sup>	0,80±0,01 <sup>б,в</sup>

<sup>а</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>б</sup> Разница с фазой пролиферации по соответствующему показателю статистически значима.

<sup>в</sup> Разница с исходным показателем в пределах группы и подгруппы статистически значима.

*Корреляционная зависимость между уровнями VEGF-A и sVEGFR1 в сыворотке крови и ИР маточных артерий (МА) у женщин при планировании беременности*

Группа		ИР левой МА		ИР правой МА	
		исходно	после подготовки	исходно	после подготовки
Контрольная	VEGF-A	-0,76	-	-0,75	-
	sVEGFR1	-0,71	-	-0,71	-
Основная	VEGF-A	-0,86	-0,72	-0,85	-0,74
	sVEGFR1	-0,74	-0,72	-0,79	-0,72
1-я подгруппа	VEGF-A	-0,94	-0,85	-0,89	-0,83
	sVEGFR1	-0,75	-0,70	-0,79	-0,74
2-я подгруппа	VEGF-A	-0,77	-0,32	-0,75	-0,37
	sVEGFR1	-0,74	-0,12	-0,71	-0,34

Примечание: серым выделены ячейки с  $p > 0,05$ .

#### Обсуждение полученных данных

Снижение концентрации VEGF-A в сыворотке крови может привести к бесплодию из-за блокировки функции желтого тела, что позволяет рассматривать это как механизм НЛФ менструального цикла [4]. У женщин с первичной олигоменореей в анамнезе определялось снижение концентрации сосудисто-эндотелиальных факторов роста в сыворотке крови и снижение ангиогенного коэффициента, что можно считать признаком ангиогенного дисбаланса. Применение гирудотерапии и гестагенов в период планирования беременности инициировало увеличение концентрации ангиогенных факторов роста, что свидетельствует об усилении ангиогенного потенциала. Однако, как показали исследования на крысах, лечение прогестероном не улучшает экспрессию VEGF-A в период имплантации [5].

При доплерометрии на нашем материале было определено увеличение ИР маточных артерий в среднюю стадию фазы секреции у представительниц основной группы наблюдения, что служило предиктором нарушений полноценного кровоснабжения эндометрия и гемодинамических нарушений в матке. После прегравидарной подготовки отмечено снижение ИР маточных артерий, что свидетельствовало об улучшении гемодинамики в сосудистом русле внутренних женских половых органов.

Сильная обратная зависимость между уровнями VEGF-A и sVEGFR1 в сыворотке крови и значениями ИР маточных артерий в среднюю стадию фазы секреции говорит в пользу влияния ангиогенных факторов роста на гемодинамику эндометрия. При этом после гирудотерапии обратная корреляционная зависимость между этими показателями оставалась сильной, а после применения гестагенов отсутствовала. Следовательно, снижение ИР и улучшение гемодинамики в артериях, кровоснабжающих матку, после гирудотерапии обусловлено усилением ангиогенеза, а после применения гестагенов – снижением сосудистого сопротивления.

#### Таблица 3 Выводы

1. У женщин с первичной олигоменореей в анамнезе имеется ангиогенный дисбаланс, неблагоприятно влияющий на гемодинамику в матке.
2. Применение гирудотерапии при первичной олигоменорее в анамнезе улучшает ангиогенез и гемодинамику в матке за счет усиления кровотока и повышение секреции сосудисто-эндотелиальных факторов роста.
3. Применение гестагенов у женщин с первичной олигоменореей усиливает гемодинамику в матке за счет вазоделятирующего эффекта прогестерона.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых 2018 г. (МД-4758.2018.7).*

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература / References

1. Быстрицкая Т.С., Филатов С.А., Лысяк Д.С. [и др.]. Репродуктивный потенциал девочек и девочек-подростков Амурской области // Амурский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 42–46. Bystritskaya T.S., Filatov S.A., Lysyak D.S. [et al.]. Reproductive potential of girls and teenage girls of the Amur region // Amur Medical Journal. 2014. No. 2. P. 42–46.
2. Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С., Стокоз К.Ю. Ангиогенный дисбаланс в патогенезе недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. № 65. С. 77–82. Lysyak D.S., Bystritskaya T.S., Stokoz K.Yu. Angiogenic imbalance in the pathogenesis of deficiency of the luteal phase in women of reproductive age with primary oligomenorrhea during puberty // Bulletin of Physiology and Respiratory Pathology. 2017. No. 65. P. 77–82.
3. Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С., Стокоз К.Ю. Репродуктивная функция у женщин с первичной олигоменореей в пубертатном периоде // Амурский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 70–73. Lysyak D.S., Bystritskaya T.S., Stokoz K.Yu. Reproductive function in women with primary oligomenorrhea in the pubertal period // Amur Medical Journal. 2016. No. 1. P. 70–73.
4. Gong X., Tong Q., Chen Z. [et al.]. Microvascular density and vascular endothelial growth factor and osteopontin expression during the implantation window in a controlled ovarian hyperstimulation rat model // Experimental and Therapeutic Medicine. 2015. Vol. 9, No. 3. P. 773–779.
5. Hong Y.L., Tan Y., Yin Y.Y. [et al.]. Effect of electro-acupuncture on clinical outcomes and ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization and embryo transplantation // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2014. Vol. 34, No. 11. P. 1292–1296.
6. Herlin C., Bertheuil N., Bekara F. [et al.]. Leech therapy in flap salvage: systematic review and practical recommendations // Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. 2016. Vol. 62, No. 2. P. 1–6.
7. Krueger R.M., Barton C.A., Roberti G. [et al.]. Antimicrobial prophylaxis during Hirudo medicinalis therapy: a multicenter study // Journal of Reconstructive Microsurgery. 2015. Vol. 31. P. 205–209.
8. Lui C., Barkley Jr.W. Medicinal leech therapy: New life for an ancient treatment // Nursing. 2015. Vol. 45, No. 11. P. 25–30.

*Поступила в редакцию 14.12.2018.*

**IMPACT OF HIRUDOTHERAPY AND GESTAGENS ON ANGIOGENIC GROWTH FACTORS AND UTERINE HEMODYNAMICS IN WOMEN WITH PRIMARY OLIGOMENORRHEA IN PAST MEDICAL HISTORY**

K.Yu. Stokoz, D.S. Lysyak, T.S. Bystritskaya  
Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveshchensk  
675006 Russian Federation)

**Objective:** to assess the impact of hirudotherapy and gestagens on angiogenic growth factors and uterine hemodynamics in women with primary oligomenorrhea in past medical history.

**Methods:** We examined 80 women with primary oligomenorrhea in past medical history (the main group) and 40 women with regular menstrual cycle (the control group). 40 women of the main group received hirudotherapy (the 1<sup>st</sup> subgroup), and 40 women took gestagens (the 2<sup>nd</sup> subgroup). We studied concentration of vascular-endothelial growth factor A (VEGF-A) and its soluble receptors (sVEGFR1) in blood serum. We run ultrasound examination with Doppler-metry of uterine arteries.

**Results:** Anovular menstrual cycle was detected in 17 patients; lack of luteal phase of menstrual cycle was detected in 63 pa-

tients. The initial concentration of VEGF-A was 2.2 times less, and resistance index of uterine arteries were higher than in the control group. After periconceptional multivitamin supplementation the concentration of VEGF-A and sVEGFR1 increased in blood serum, and resistance index decreased. The concentration of angiogenic growth factors after hirudotherapy was significantly higher than after therapy with gestagens. We determined a strong inverse correlation between concentration of angiogenic factors and resistance index value of uterine arteries.

**Conclusions:** Decrease of resistance index and hemodynamics improvement in uterine arteries after hirudotherapy is explained by increased angiogenesis, and after intake of gestagens – by decrease of vascular resistance.

**Keywords:** vascular endothelial growth factor, receptor of vascular endothelial growth factor, resistance index of uterine arteries, infertility

Pacific Medical Journal, 2019, No. 2, p. 65–68.

© Егиев В.Н., Кулиев С.А., Евсюкова И.В., Юдин М.Ю., 2019

УДК 616.557–089.844–089.5–031.83

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.68–69

## Выполнение тотальной экстраперитонеальной пластики под эпидуральной анестезией у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском

В.Н. Егиев, С.А. Кулиев, И.В. Евсюкова, М.Ю. Юдин

Российский университет дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21/3).

Обобщен опыт выполнения семи тотальных экстраперитонеальных герниопластик под эпидуральной анестезией. Интраоперационных осложнений не зарегистрировано, послеоперационный период протекал гладко, рецидивов за время наблюдения не было. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 3,3 койко-дня. Учитывая полученные данные, можно заключить, что тотальная экстраперитонеальная пластика в сочетании с эпидуральной анестезией может стать альтернативой операции Лихтенштейна.

**Ключевые слова:** паховая грыжа, трансабдоминальная преперитонеальная пластика, тотальная экстраперитонеальная пластика, местная анестезия

В современной хирургической клинике тотальная экстраперитонеальная пластика (ТЭП) прочно вошла в арсенал герниолога и считается надежной методикой с низким процентом рецидива [1, 3–5, 11, 12]. В литературе все чаще стали встречаться работы, посвященные изучению отдаленных результатов данной методики и сравнению ее с наиболее распространенной трансабдоминальной преперитонеальной пластикой [6, 8].

Лапароскопические и эндоскопические вмешательства обычно выполняются под эндотрахеальным наркозом в условиях миорелаксации. Известно, что общая анестезия имеет ряд недостатков по сравнению с региональным обезболиванием, это и послеоперационные тошнота и рвота, и высокая стоимость, и невозможность применения у лиц с высоким операционно-анестезиологическим риском при наличии тяжелой сопутствующей патологии. В медицинских журналах есть

несколько сообщений о ТЭП в условиях региональной анестезии – эпидуральной или спинальной [2, 4, 9, 10]. Так, D.J. Azurin et al. [2] на 52 пациентах (80 операций) продемонстрировали эффективность эпидуральной анестезии, которая выполнялась на уровне четвертого грудного сегмента при плановой ТЭП, проводившейся одним хирургом. Авторы утверждали, что подобные вмешательства достаточно эффективны, и эпидуральная анестезия может стать альтернативой общему обезболиванию при их выполнении. L. Pawanindra et al. [11] в 2007 г. также сообщали о возможности ТЭП под эпидуральной анестезией с блокадой на уровне шестого грудного сегмента (они переходили к общей анестезии только при появлении пневмоперитонеума или неадекватного предбрюшинного пространства и сильных болей).

Н. Lau et al. [8] в течение года выполнили шесть ТЭП под спинно-мозговой анестезией пациентам с противопоказаниями к общему обезболиванию. М. Ismail и Р. Gard [7] описали результаты 1220 ТЭП без

Евсюкова Ирина Вячеславовна – аспирант кафедры хирургии и онкологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института РУДН; e-mail: irinaevsyukova1984@mail.ru