

Григорьева Н.В.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ В КОМПЛЕКСЕ С ВИТАМИНАМИ-АНТИОКСИДАНТАМИ ПОСЛЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННЕГО СРОКА

*ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет
Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, г. Тюмень*

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, медикаментозное прерывание беременности, гиперкоагуляция, липидпероксидация, антиоксиданты.

Резюме: полученные данные собственного исследования свидетельствуют о том, что коррекция нарушений гемостазиологического гомеостаза и липидпероксидации на фоне постабортной реабилитации комплексом антиоксидантов способствует более быстрому восстановлению репродуктивного здоровья женщины.

Resume: obtained results of the own study indicate that correction of disorders of hemostasis and lipidperoxidation on the post abortion period rehabilitation with complex of antioxidants contributes to a more rapid recovery a woman's reproductive health.

Актуальность. Неразвивающаяся беременность (НБ) является одной из важнейших причин перинатальной смертности и составляет 20% в структуре репродуктивных потерь [3; 5; 7]. Термин «Неразвивающаяся беременность» включает в себя анэмбрионию или внутриутробную гибель эмбриона, без его самопроизвольного изгнания из полости матки [7; 10]. НБ включает нежизнеспособность эмбриона, патологическую инертность миометрия и гемостазиологические нарушения, развивающиеся при поступлении тканевых тромбопластических агентов эмбриофетального происхождения в кровоток матери. Это вызывает изменения свертывающих свойств крови матери в сторону гиперкоагуляции. В дальнейшем, при облитерации сосудов, происходит нарушение механизма гемостаза и появляется возможность возникновения маточного кровотечения [5; 7]. По данным разных авторов, кровотечения при НБ встречаются в 29% случаев и носят коагулопатический характер [3; 5; 9]. Проблемы диагностики, профилактики и лечения тромбгеморрагических осложнений при НБ продолжают оставаться весьма актуальными для современного акушерства и гинекологии. Традиционной тактикой при НБ раннего срока является хирургическая эвакуация погибшего плодного яйца, но оно имеет ряд негативных последствий: кровотечение, инфекционные осложнения, синдром Ашермана, бесплодие и другие [3; 5]. Важным аспектом проблемы НБ является поиск и разработка новых подходов к опорожнению полости матки, уменьшающих риск травматизации эндометрия, и без того поврежденного деструктивными изменениями [6]. Альтернативой весьма опасному хирургическому аборту служит медикаментозный, как более физиологичный и не менее эффективный метод [1; 6; 7; 10]. Но, при любом виде аборта развивается «гипоталамический стресс» [4; 9]. Он состоит в развитии перевозбуждения гипоталамо-гипофизарно-

яичниковой системы, следствием чего является нарушение выработки стероидных и гонадотропных гормонов. Это приводит к развитию вторичных поликистозных яичников (ВПКЯ), гипертекозу яичников, а также гиперандрогении, гиперпролактинемии, синдрому Иценко-Кушинга, ожирения и, как следствие, вторичного бесплодия [1; 9]. Таким образом, даже при медикаментозном прерывании НБ возникает угроза репродуктивному здоровью женщины, что требует назначения адекватных мер постабортной реабилитации. С этой целью используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК), так как они предотвращают возникновение гормонального дисбаланса и позволяют предупредить развитие осложнений [4; 6]. Современные контрацептивы, достаточно широко представленные на фармацевтическом рынке, отличаются рядом преимуществ, в частности наличием положительных не контрацептивных влияний и минимальным тромботическим воздействием [2; 9]. Но, все же и они не лишены совсем риска возникновения тяжелых тромботических и тромбоэмболических осложнений. При этом, вероятность их возникновения высока именно в первые месяцы после начала приема КОК. При этом и сама НБ и прием КОК ведут к повышению тромбогенных свойств плазмы [3; 5]. На этом фоне очень малоизученным остается вопрос влияния фармакологического прерывания НБ на гемостазиологический потенциал крови.

На сегодняшний день известно, что липидпероксидация (ЛПО) тесно связана с состоянием гемостаза. Однако, встречаются лишь единичные экспериментальные работы, посвященные изменениям ЛПО на фоне применения КОК [2; 8]. Важно изучение зависимости влияния гормонов, поступающих с КОК на гемостаз, от интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ). Еще больший интерес в связи с этим возникает при изучении возможностей коррекции гемостатических сдвигов при НБ, ее медикаментозном прерывании и дальнейшей постабортной реабилитации, сопряженных с активацией ЛПО.

Цель исследования: изучить состояние тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, систем липидпероксидации и антиоксидантной защиты на фоне медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности раннего срока, и в постабортном периоде.

Задачи исследования: 1. изучить состояние в системах гемостаза, липидпероксидации и антиоксидантной защиты у женщин с медикаментозным прерыванием неразвивающейся беременности. 2. изучить состояние систем гемостаза, липидпероксидации и антиоксидантной защиты крови у женщин на фоне постабортной реабилитации, при приеме КОК в сочетании с комплексом витаминов-антиоксидантов и без него.

Материалы и методы. На базе акушерско-гинекологического отделения Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России было обследовано 30 женщин, с медикаментозным прерыванием НБ сроком до 63 дней аменореи. Прерывание проводилось однократным пероральным приемом Мифепристона 600 мг и спустя 36-48 ч пероральным приемом Мизопростола в дозе 400 мкг. В качестве постабортной реабилитации использовались КОК - эстроген-гестагенный препарат «Марвелон» (0,15 мг

дезогестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола) в течение 3х циклов (21 день – прием, 7 дней – перерыв), прием препарата начинали со следующего дня после приема мизопростола. Часть женщин (16) после медикаментозного прерывания беременности на фоне постабортной реабилитации дополнительно получала комбинированный поливитаминовый препарат с минералами и комплексом антиоксидантов в течение всего времени обследования. Показатели коагуляционного звена гемостаза определяли с помощью коагулометра «Ольвекс» (Россия) и гемокоагулометра «TROMB-4» (Россия), уровень РФМК - тестом с ортофенантролином. Оценка агрегационной функции тромбоцитов проводилась с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ2 «Биола» (Россия) (агрегация индуцирована АДФ). Интенсивность ЛПО определяли спектрофотометрически - по содержанию малонового диальдегида (МДА). Активность антиоксидантной системы крови оценивали спектрофотометрически по активности глутатион-S-трансферазы плазмы крови и флюорометрически по содержанию в плазме витамина А. В анализе результатов использовали пакет программ для статистической обработки Microsoft Office Excel 2007 и программы статистического анализа Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. При обследовании пациенток после медикаментозного прерывания НБ (Таблица 1) было выявлено уменьшение числа тромбоцитов на 16%, по сравнению с группой контроля. При этом, в данной группе отмечается самая низкая скорость агрегации тромбоцитов. Кроме того, отмечается повышение содержания РФМК на 27% ($3,57 \pm 2,25$ мг/100 мл против $2,8 \pm 0,8$ мг/100 мл у небеременных женщин). Также наблюдались признаки повышения общей свертывающей активности плазмы крови и гипокоагуляции - увеличение АЧТВ на 8,3 % и удлинение АВР на 11%. В агрегатограммах отмечались уменьшение СА (до $5,1 \pm 2,3$), удлинение tMPA на 47%, уменьшение MPA. После прерывания НБ обнаруживаются выраженные нарушения в системе антиоксидантной защиты и ЛПО, что проявляется значительным достоверным увеличением концентраций МДА и Г-S-T в плазме крови. Таким образом, наличие погибшего плодного яйца в полости матки приводит к усиленному тромбинообразованию и росту общей свертывающей активности плазмы крови, а его изгнание – напротив, к состоянию гипокоагуляции, усилению ПОЛ и в то же время, активации антиоксидантной системы.

Таблица 1. Состояние коагуляционного, тромбоцитарного звеньев гемостаза и антиоксидантной активности плазмы у женщин на фоне медикаментозного прерывания НБ и при постабортной реабилитации КОК без или совместно с витаминами-антиоксидантами

Показатель	Контрольная группа небеременных здоровых женщин, n=39	Женщины после медикаментозного прерывания НБ, n=30	Через 1 цикл приема КОК		Через 3 цикла приема КОК	
			Без витаминов-антиоксидантов,	С витаминами-антиоксидантами,	Без витаминов-антиоксидантов,	С витаминами-антиоксидантами,

			n=14	n=16	n=14	n=16
ТЦ, 10 ⁹ / л	257,0±69,3	247,7±49,1	282±111,37	238±72,5	265±58,37	247±20,7
АВ Р,с	100,41±17, 94	111,40±18, 29	107,0±18,2	106,4±15,6	105,7±26,1	91,9±5,8
АЧ ТВ, с	27,19±3,31	29,40±3,01	28,2±4,0	29,2±4,0	29,4±4,0	29,6±1,9
РФ МК, г/л	2,8±0,8	3,57±2,25	4,5±3,1	3,2±2,1	6,3±1,2	1,6±0,6
Ско рост ь аг- ре- га- ции, с	19,3±1,1	14,5±2,0	22±61,37	18,3±1,3	25±58,37	22,3±0,1
СА, отн. ед	6,9±1,7	5,1±2,3	15,6±0,8	5,1±1,2	14,7±3,1	6,1±2,0
tM- РА, с	19,0±10,7	28,0±13,4	4,0±2,1	25,5±8,9	6,9±1,9	24,0±4,4
МР А, отн. ед./ мин	15,2±6,9	12,9±7,9	32,7±13,8	10,2±3,0	17,0±4,4	13,2±2,9
Г-S- Т, мкм оль/ мл в мин	383,96±24 8,02	2116,4± 154,45*	229±57,4*	276,0±82,7	184±64,4*	249,0±46,1
Ви- та- мин А, мкг/ мл	0,59±0,28	0,82±0,02*	0,81±0,04*	0,76±0,08	0,73±0,05	0,85±0,01*
МД А, ммо ль/л	67,5±22,9	153,0± 53,49*	126,0±14,2 *	47,2±9,2	102,0±15,5 *	30,9±12,1

Примечание: * – достоверное отличие в сравнении с группой контроля;

ТЦ – общее количество тромбоцитов, АВР,с – активированное время рекальцификации, АЧТВ, с – активированное частичное тромбопластиновое время,

РФМК мг/100мл – растворимые фибринмономерные комплексы, СА, отн.ед. – степень агрегации; tМА, с – время достижения максимальной агрегации, с; tМСМРА – время достижения максимального размера агрегатов, с. Г-S-T, мкмоль/мл в мин - глутатион-S-трансфераза плазмы крови, МДА, ммоль/л – малоновый диальдегид.

При исследовании показателей гемостаза на фоне проводимой постабортной реабилитации КОК в группе без витаминов-антиоксидантов обнаруживается увеличение количества и рост агрегационной активности тромбоцитов. Уже после 1го цикла приема КОК увеличивается значение АВР (до $107,0 \pm 18,2$ с.). Особенно показательна динамика изменения РФМК, так, после прерывания НБ отмечается прирост РФМК, усугубляющийся при приеме КОК и выраженный максимально к 3-му циклу приема. В группе, принимающей дополнительно витамины-антиоксиданты, напротив, отмечается снижение концентрации РФМК, к 3-му циклу достигающей уровня контрольной группы. Состояние ЛПО на фоне постабортной реабилитации характеризуется увеличением уровня МДА, начиная с первого цикла приема КОК на 86%. А показатели Г-S-T были значительно ниже в течение всего периода наблюдений, чем в группе контроля. При комплексном приеме КОК и витаминов-антиоксидантов достоверных изменений показателей агрегационной активности тромбоцитов не зафиксировано, в отличие от группы, получающей только КОК. Восстанавливается до исходного уровень тромбоцитов в плазме, возрастает скорость агрегации, нормализуются уровни АВР и АЧТВ. Имеют место и изменения антиоксидантной активности плазмы. Так, количество Г-S-T и МДА снижаются, возвращаясь к показателям контрольной группы.

Выводы. 1. На фоне фармакологического прерывания НБ выявляются нарушения гемостаза в сторону уменьшения общей свертывающей активности, особенно к первым суткам после приема мизопростол. Установлено, что и НБ, и фармакологический аборт, и использование КОК в постабортной реабилитации сопровождаются изменениями в системе гемостаза, и наряду с увеличением прокоагулянтных свойств тромбоцитов, наблюдается рост общей свертывающей активности крови, на фоне снижения ее антиоксидантной активности. 2. Постабортный период характеризуется сопряжением низкой антиоксидантной активности с активацией системы гемостаза. При приеме КОК вместе с сохраняющимся низким уровнем антиоксидантного потенциала поддерживается активация тромбоцитарного звена гемостаза и гиперкоагулемия. Дополнение постабортной реабилитации назначением комплексных препаратов витаминов-антиоксидантов обеспечивает поддержание стабильного антиокислительного потенциала и ограничивает степень изменений всех компонентов гемостаза. При этом, уже после трех циклов происходит почти полное восстановление показателей гемостаза до исходного уровня. Таким образом, именно коррекция нарушений гемостазиологического гомеостаза и липидпероксидации на фоне постабортной реабилитации комплексом витаминов-антиоксидантов способствует предупреждению развития осложнений и более быстрому восстановле-

нию показателей до исходных значений, способствующих сохранению репродуктивного здоровья женщины.

Литература

1. Дикке Г. Б. Дискуссионные вопросы использования мифепристона и мизопростола в протоколах медикаментозного прерывания беременности в первом триместре. Осложнения медикаментозного аборта / Г. Б. Дикке // Трудный пациент. 2009. - № 1. - С. 1.
2. Карпова, И.А. Взаимосвязь процессов гемокоагуляции и липидпероксидации у женщин, принимающих препараты половых стероидов / И.А.Карпова // Академический журнал Западной Сибири. - 2012. - N 4. - С. 38.
3. Карпова, И.А. Особенности изменений коагуляционного звена гемостаза на фоне медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности раннего срока / И.А. Карпова, В.А. Полякова, Н.В. Григорьева, А.В. Аксентьева, Р.Н. Багиров, В.А. Платинин, Е.В. Золотухина, Н.Н. Буслаева // Университетская медицина Урала. – Тюмень. -2016. -№ 4. (т. 2).- С.5-7.
4. Маланова Т.Б./ Медицинская реабилитация женщин после хирургического прерывания беременности в первом триместре. Акушерство и гинекология. 2014; 10: 81-86. // Маланова Т.Б., Ипатов М.В., Кузмин А.А. и др., всего 6 чел.
5. Недоризанюк М.А. Гемостатические сдвиги при неразвивающейся беременности, их коррекция комплексным антиоксидантом: Автореф. дис. к.м.н. / М.А. Недоризанюк. Тюмень, 2008г. 142с.
6. Неманова С. Б. Гемостаз при фармакологическом прерывании беременности в ранние сроки: дис. канд. мед. наук. Архангельск, 2012. – 134 с.
7. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / [авт.-сост.В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 48 с.
8. Полякова, В.А. Тромботические осложнения на фоне гормональной контрацепции у женщин / В.А.Полякова, И.А.Карпова, Т.С.Сигильегова, А.М.Чернова // Медицинская наука и образование Урала. - 2012. - N 3. - С. 12-15.
9. Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после аборт. / Русский медицинский журнал. 2008; 17: 1139.
10. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: ТриадаХ, 2002. -300с.