

УДК 618.39-085.2/3

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДПЕРОКСИДАЦИИ ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕРЫВАНИЯ РЕГРЕССИРУЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА МАЛОМ СРОКЕ

В. А. Полякова¹, доктор медицинских наук,
Т. П. Шевлюкова¹, доктор медицинских наук,
Н. В. Григорьева^{1*},
Е. А. Спирина¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

РЕЗЮМЕ Регресс беременности и фармакологический аборт сопровождаются изменениями в системе гемостаза.

Цель – оценка состояния тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, системы липидпероксидации (ЛПО) и антиоксидантной защиты после фармакологического прерывания регрессирующей беременности на раннем сроке.

Материал и методы. Обследовано 30 женщин, которым выполнялось фармакологическое прерывание регрессирующей беременности сроком до 63 дней аменореи включительно. Показатели гемостаза исследовались на фоне регрессирующей беременности (исходная точка) и через трое суток после приема Мизопростола. Контрольную группу составили 39 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста.

Проводили оценку показателей тромбоцитарного гемостаза, коагуляционного звена гемостаза (активированное время рекальцификации (АВР), активированное частичное тромбоиновое время (АЧТВ), тромбоиновое время (ТВ), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Интенсивность липидпероксидации определяли по уровню малонового диальдегида (МДА), активность антиоксидантной системы крови – по содержанию глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) и витамина А в плазме.

Результаты и обсуждение. На фоне регрессирующей беременности на раннем сроке выявляется активация тромбоцитарного звена гемостаза (достоверное уменьшение времени максимальной агрегации тромбоцитов ($190,8 \pm 31,5$ с, в контроле – $288,0 \pm 16,2$ с; $p < 0,05$), повышение АЧТВ ($27,47 \pm 3,47$ с, в контроле – $31,19 \pm 3,31$ с; $p < 0,05$), уменьшение ТВ ($14,9 \pm 1,8$ с и в контроле – $16,8 \pm 2,4$ с, $p < 0,05$).

После прерывания беременности у женщин основной группы отмечена нормализация уровня тромбоцитов до $247,7 \pm 49,1 \times 10^9/\text{л}$, дальнейшее снижение скорости агрегации до $14,5 \pm 2,0$ с ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) и степени агрегации тромбоцитов до $5,1 \pm 2,3$ отн. ед. ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Достоверно увеличилось ТВ в сравнении с исходным значением (до $17,2 \pm 2,1$ с; $p < 0,05$), установлено снижение концентрации РФМК с $3,39 \pm 0,19$ до $2,25 \pm 3,57$ мг/100 мл ($p < 0,05$).

Регрессирующая беременность сопровождалась выраженными нарушениями в системе антиоксидантной защиты и ЛПО, что проявлялось значительным увеличением концентраций МДА ($129,0 \pm 89,92$ ммоль/л, в контроле – $67,5 \pm 22,9$ ммоль/л; $p < 0,05$) и Г-S-T ($3601,5 \pm 745,38$ мкмоль/мл в мин, в контроле – $383,96 \pm 248,02$ мкмоль/мл в мин; $p < 0,05$). В постабортном периоде происходило дальнейшее нарастание содержания МДА до $153,0 \pm 53,49$ ммоль/л, снижение активности Г-S-T (исходно – $3601,5 \pm 745,38$ мкмоль/мл в мин, после прерывания беременности – $2116,4 \pm 547,45$ мкмоль/мл в мин; $p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в данной области с целью определения возможных способов коррекции обнаруженных изменений и предотвращения осложнений.

Ключевые слова: регрессирующая беременность, фармакологическое прерывание, постабортный стресс, гемостаз, липидпероксидация.

* Ответственный за переписку (corresponding author): Grigorevanatalya90@mail.ru.

Среди случаев невынашивания беременности на ранних сроках ведущее место занимают самопроизвольные выкидыши и регрессирующая беременность [4, 6, 9]. Под регрессирующей беременностью понимается гибель плода, или нежизнеспособность эмбриона, с отсутствием его самостоятельного изгнания из полости матки [6, 7]. Данное состояние

сопряжено с большим количеством осложнений: геморрагических, инфекционных, коагулопатических и др., и требует немедленного опорожнения полости матки от некротических масс и остатков погибшего плодного яйца, для чего выполняется одномоментное хирургическое вмешательство [4, 7]. Альтернативой данному способу в последнее время является

фармакологическое опорожнение полости матки, при котором экспульсия погибшего плодного яйца происходит в результате приема лекарственных препаратов [2, 6, 8]. При этом стенки матки остаются интактными и не подвергаются дополнительному механическому воздействию [9].

Однако было доказано, что любое прерывание беременности приводит к постабортному стрессу, который в свою очередь вызывает комплекс нарушений, в том числе в системе гемостаза [4, 5]. Так, из-за развития оксидативного стресса происходит выделение в большом количестве свободных радикалов [1, 8] и активация системы ЛПО. На сегодняшний день известно, что ЛПО тесно связана с состоянием гемостаза [1, 3, 8] и в свою очередь вызывает активацию гемокоагуляции через повышение активности в тромбоцитарном, а затем и в коагуляционном звене [3, 7]. В связи с этим вопросы об особенностях применения фармакологических препаратов с целью прерывания регрессирующей беременности и поиск методов коррекции проявляющихся гемостатических сдвигов остаются не до конца решенными.

Цель настоящего исследования – оценка состояния тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, системы ЛПО и антиоксидантной защиты при фармакологическом прерывании регрессирующей беременности на раннем сроке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе гинекологического отделения Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2017–2018 гг. Обследовано 30 женщин, которым выполнялось фармакологическое прерывание регрессирующей беременности сроком до 63 дней аменореи включительно, согласно клиническому протоколу «Медикаментозное прерывание беременности в I триместре» (Москва, 2015) с использованием антипрогестина миропристон (МНН: Мифепристон) 600 мг однократно внутрь в присутствии врача и спустя 36–48 ч – простагландина миролют (МНН: Мизопростол) по 400 мкг дважды с интервалом в 3 ч.

Материал для исследования (венозная кровь) забирался у женщин на фоне регрессирующей беременности (исходная точка) и через трое суток после приема Мизопростала.

Контрольную группу составили 39 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста.

Оценка показателей тромбоцитарного гемостаза проводилась с помощью автоматического гематологического анализатора «МЕК-6.400 J-K» (Япония). Оценивалось общее количество тромбоцитов ($10^9/л$). Скорость агрегации тромбоцитов определя-

ли экспресс-методом с помощью набора реагентов «Агрескрин-тест» фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Агрегационную активность тромбоцитов исследовали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «АЛАТ 2» («Биола», Россия). Определяли степень агрегации тромбоцитов, максимальный размер агрегатов (MPA) и время их образования (tMPA), а также время достижения максимальной агрегации (tMA).

Показатели коагуляционного звена гемостаза – АВР – определяли на коагулометре «Ольвекс» (Россия). С применением гемокоагулометра «TROMB-4» (Россия) устанавливали АЧТВ и ТВ. Для оценки состояния фибринолитической системы оценивали уровень РФМК при помощи теста с ортофенантролином.

Интенсивность ЛПО определяли при помощи спектрофотометра по содержанию МДА, активность антиоксидантной системы крови оценивали спектрофотометрически по активности Г-5-Т и флюорометрически по содержанию в плазме витамина А.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Вычисляли среднее значение исследуемых параметров и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Исследование одобрено на заседании комитета по этике при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России от 30.11.2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин основной группы составил $29 \pm 7,2$ года. Из них первобеременными были 27,6%, одну беременность в анамнезе имели 20,7%, две и более – 51,7%, примерно треть пациенток уже имели в анамнезе выкидыши и/или регрессирующие беременности.

Результаты исследования тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у пациенток основной группы приведены в таблице 1.

Исходно в основной группе было выявлено достоверное уменьшение числа тромбоцитов (на 26%) по сравнению с группой контроля; при этом среднее число тромбоцитов у женщин основной группы не выходило за пределы нормативных значений. Также была зарегистрирована тенденция к уменьшению MPA по сравнению с контролем и к увеличению (на 18,6%) tMPA. Исходно в основной группе было на 34% снижено tMA (с $288,0 \pm 16,2$ до $190,8 \pm 31,5$ с; $p < 0,05$).

Помимо этого наблюдались признаки повышения общей свертывающей активности плазмы крови, о чем свидетельствует укорочение АЧТВ на 13,3% ($27,47 \pm 3,47$ против $31,19 \pm 3,31$ с в контрольной группе; $p < 0,05$) и уменьшение ТВ на 11,3% (до $14,9 \pm 1,8$ с, в контрольной группе – $16,8 \pm 2,4$ с, $p < 0,05$). О развитии

гиперкоагуляции также свидетельствует повышение уровня РФМК в 1,2 раза по сравнению с показателем группы контроля. Таким образом, регресс беременности сопровождается изменениями тромбоцитарного гемостаза в виде нарушения агрегации тромбоцитов. Помимо этого наличие мертвого плодного яйца в полости матки приводит к усиленному тромбоинообразованию, росту общей свертывающей активности плазмы крови, а также активации фибринолиза.

После прерывания регрессирующей беременности у женщин основной группы произошла нормализация уровня тромбоцитов (до $247,7 \pm 49,1 \cdot 10^9/\text{л}$; $p > 0,05$ по сравнению с контролем), но выявлено дальнейшее снижение скорости агрегации (до $14,5 \pm 2,0$ с; $p < 0,05$ по сравнению с контролем) и степени агрегации тромбоцитов (до $5,1 \pm 2,3$ отн. ед.; $p < 0,05$ по сравнению с контролем). В агрегатограммах также отмечено дальнейшее удлинение tMPA на 47% (до $28,0 \pm 13,4$ с), что являлось достоверным по отношению как аналогичному показателю контрольной группы, так и к исходному уровню. Сохранялось укорочение tMA ($200,7 \pm 18,6$ с) и статистически значимое уменьшение MPA по сравнению с контролем

($12,9 \pm 7,9$ отн. ед./мин). Полученные данные, вероятно, могут свидетельствовать об активации тромбоцитарного звена, вызванного кровопотерей в ходе аборта.

При изучении изменений в коагуляционном звене гемостаза не было выявлено статистически значимых отличий АЧТВ и АВР от показателей контроля, ТВ достоверно увеличилось на 15,4% (с $14,9 \pm 1,8$ до $17,2 \pm 2,1$ с; $p < 0,05$) в сравнении с исходным значением и уже не отличалось от показателей контроля. Следовательно, динамика изменений показателей коагуляционного звена гемостаза в постабортном периоде свидетельствует о формировании тенденции к гипокоагуляции, развивающейся на фоне кровопотери, индуцированной приемом Мизопростол. Прирост концентрации РФМК в данной группе не наблюдался, и даже, напротив, отмечалось снижение показателя на 33,6% (с $3,39 \pm 0,19$ до $2,25 \pm 3,57$ мг/100 мл; $p < 0,05$), что явилось достоверным в сравнении с исходным уровнем.

Также в ходе исследования были изучены некоторые показатели, отражающие состояние системы ЛПО и уровень антиоксидантов (табл. 2).

Таблица 1. Состояние гемостаза у обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n = 39)	Основная группа (n = 30)	
		исходно	после прерывания беременности
Тромбоцитарный гемостаз			
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$257,0 \pm 69,3$	$216,9 \pm 55,9^*$	$247,7 \pm 49,1^{\gg}$
Скорость агрегации тромбоцитов, с	$19,3 \pm 1,1$	$16,1 \pm 1,6$	$14,5 \pm 2,0^*$
Степень агрегации тромбоцитов, отн. ед	$6,8 \pm 1,8$	$5,5 \pm 0,8$	$5,1 \pm 2,3^*$
tMPA, с	$19,2 \pm 11,7$	$23,6 \pm 8,0$	$28,0 \pm 13,4^{\gg}$
MPA, отн. ед./мин	$15,3 \pm 6,9$	$14,3 \pm 3,2$	$12,9 \pm 7,9^*$
tMA, с	$288,0 \pm 16,2$	$190,8 \pm 31,5^*$	$200,7 \pm 18,6$
Коагуляционный гемостаз			
ABP, с	$100,41 \pm 17,94$	$97,55 \pm 11,12$	$111,40 \pm 18,29$
AЧТВ, с	$31,19 \pm 3,31$	$27,47 \pm 3,47^*$	$29,40 \pm 3,01$
ТВ, с	$16,8 \pm 2,4$	$14,9 \pm 1,8^*$	$17,2 \pm 2,1^{\gg}$
Фибринолитическая система			
РФМК, мг/100мл	$2,8 \pm 0,8$	$3,39 \pm 0,19$	$2,25 \pm 3,57^{\gg}$

Примечание. * – Статистически значимые отличия от показателя контрольной группы ($p \leq 0,05$), \gg – статистически значимые отличия показателя в сравнении с исходным значением ($p \leq 0,05$)

Таблица 2. Состояние липидпероксидации и антиоксидантной активности плазмы у женщин

Показатель	Контрольная группа (n = 39)	Основная группа (n = 30)	
		исходно	после прерывания беременности
Г-S-T, мкмоль/мл в мин	$383,96 \pm 248,02$	$3601,5 \pm 745,38^*$	$2116,4 \pm 547,45^{\gg}$
Витамин А, мкг/мл	$0,59 \pm 0,28$	$0,83 \pm 0,01^*$	$0,72 \pm 0,02^*$
МДА, ммоль/л	$67,5 \pm 22,9$	$129,0 \pm 89,92^*$	$153,0 \pm 53,49^*$

Примечание. * – Статистически значимые отличия от показателя контрольной группы ($p \leq 0,05$), \gg – статистически значимые отличие показателя в сравнении с исходным значением ($p \leq 0,05$).

При оценке антиоксидантной активности плазмы крови было выявлено, что регрессирующая беременность сопровождается выраженными нарушениями в системе антиоксидантной защиты и ЛПО. Это проявляется значительным увеличением концентраций МДА на 47,7% ($129,0 \pm 89,92$ ммоль/л, в контроле – $67,5 \pm 22,9$ ммоль/л; $p < 0,05$) и Г-S-T в 9 раз ($3601,5 \pm 745,38$ мкмоль/мл в мин, в контроле – $383,96 \pm 248,02$ мкмоль/мл в мин; $p < 0,05$). В постабортном периоде происходит дальнейшее нарастание содержания МДА на 18,6% (с $129,0 \pm 89,92$ до $153,0 \pm 53,49$ ммоль/л), что свидетельствует о повышении интенсивности оксидативного стресса. Наряду с этим отмечается снижение активности Г-S-T с $3601,5 \pm 745,38$ до $2116,4 \pm 547,45$ мкмоль/мл в мин ($p < 0,05$), что в свою очередь может свидетельствовать об истощении защитных сил организма. Высокий уровень витамина А в исходной точке ($0,83 \pm 0,01$ против $0,59 \pm 0,28$ мкг/мл в контроле; $p < 0,05$) объясняется его экзогенным поступлением с приемом во время беременности комплексного витаминного препарата. Динамика содержания витамина А – снижение на 13,3% (с $0,83 \pm 0,01$ до $0,72 \pm 0,02$ мкг/мл) в постабортном периоде – свидетельствует об активном его расходовании на фоне постабортного оксидативного стресса, что диктует необходимость восполнения его уровня и в дальнейшем, при постабортной реабилитации.

Таким образом, регрессирующая беременность и ее медикаментозное прерывание сопровождаются

изменениями во всех звеньях гемостаза. Характер и динамику гемостазиологических сдвигов, а также особенности состояния антиоксидантной системы необходимо учитывать практикующим врачам акушерам-гинекологам при ведении пациенток с данной патологией с целью снижения последствий оксидативного стресса и предотвращения риска развития тяжелых гемостазиологических осложнений. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в данной области для определения возможных способов коррекции обнаруженных изменений и предотвращения осложнений.

ВЫВОДЫ

1. На фоне регрессирующей беременности на ранних сроках выявляется активация тромбоцитарного звена гемостаза и рост общей свертывающей активности плазмы крови. В системе ЛПО отмечается напряжение, проявляющееся наличием признаков нарастания свободнорадикальных процессов, а также снижением активности антиоксидантной защиты плазмы.
2. После фармакологического прерывания регрессирующей беременности отмечается снижение интенсивности общей свертывающей активности плазмы, но сохраняется дальнейшее нарастание проявлений оксидативного стресса и истощение защитных сил организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витамины, липидпероксидация и гемостаз / А. Ш. Бышевский [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 3. – С. 80–81.
2. Дикке, Г. Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности / Г. Б. Дикке // *Практ. медицина*. – 2017. – № 7(108). – С. 35–39.
3. Карпова, И. А. Взаимосвязь процессов гемокоагуляции и липидпероксидации у женщин, принимающих препараты половых стероидов / И. А. Карпова // *Академический журн. Западной Сибири*. – 2012. – № 4. – С. 38.
4. Особенности изменений коагуляционного звена гемостаза на фоне медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности раннего срока / И. А. Карпова [и др.] // *Университетская медицина Урала*. – Тюмень, 2016. – Т. 2, № 4. – С. 5–7.
5. Медицинская реабилитация женщин после хирургического прерывания беременности в первом триместре / Т. Б. Маланова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 10. – С. 81–86.
6. Неразвивающаяся беременность: методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / [авт.-сост. В. Е. Радзинский и др.]. – М.: Редакция журнала «Status Praesens», 2015. – 48 с.
7. Medical induced abortion / K. Bettahar [et al.] // *J. Gynecol. Obstet Biol. Reprod. (Paris)*. – 2016. – Dec., Vol. 45(10). – P. 1490–1514. Duhig, K. Oxidative stress in pregnancy and reproduction / K. Duhig, L. C. Chappell, A. H. Sheman // *Obstet. Med.* – 2016. – Vol. 9(3). – P. 113–116.
8. Grigoryeva, N. V. Coagulation hemostasis in medicinal termination of non-developing pregnancy in the first trimester / N. V. Grigoryeva // *Materials of the International Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» : Reports in English*. – Beijing, PRC, 2019. – P. 123–129.

HEMOSTASIS AND LIPIDPEROXIDATION SYSTEM: STATUS ALTERATIONS AFTER PHARMACOLOGICAL ABORTION OF REGRESSIVE PREGNANCY AT EARLY TERMS

V. A. Polyakova, T. P. Shevlyukova, N. V. Grigorieva, E. A. Spirina

ABSTRACT. Pregnancy regression and pharmacological abortion are accompanied with the alterations in hemostasis system.

Objective – to estimate the status of thrombocyte and coagulation links of hemostasis, lipidperoxidation system (LPO) and antioxidant protection after pharmacological abortion of regressive pregnancy at early terms.

Material and methods. 30 women who undergone pharmacological abortion of regressive pregnancy to 63 day of amenorrhea inclusively were examined. Hemostasis indices were studied at the background of regressive pregnancy (initial point) and in three days after Mizoprostol administration. 39 healthy women of reproductive age without pregnancy composed control group. Parameters of thrombocyte hemostasis, hemostasis coagulation link (recalcification activated time (RAT), thrombin activated partial time (TAPT), thrombin time (TT), soluble fibrin-monomeric complexes level (SFMC) were evaluated. Lipidperoxidation intensity was estimated by malon dialdehyde level (MDA), blood antioxidant system activity – by glutathione-S-transferase (G-S-T) and vitamin A in plasma.

Results and discussion. Hemostasis thrombocyte link activation (trustworthy decrease of thrombocyte maximal aggregation time ($190,8 \pm 31,5$ sec, in control – $288,0 \pm 16,2$ sec; $p < 0,05$), TAPT increase ($27,47 \pm 3,47$ sec, in control – $31,19 \pm 3,31$ sec; $p < 0,05$), TT reduction ($14,9 \pm 1,8$ sec and in control – $16,8 \pm 2,4$ sec, $p < 0,05$) were revealed at the background of regressive pregnancy at early terms.

Thrombocyte level normalization to $247,7 \pm 49,1$ 10^9 /l, further decrease of aggregation velocity to $14,5 \pm 2,0$ sec ($p < 0,05$ in comparison with control) and thrombocyte aggregation degree to $5,1 \pm 2,3$ relative units ($p < 0,05$ in comparison with control) were determined after pregnancy abortion in women from basic group. TT was trustworthy increased in comparison with the initial parameter (to $17,2 \pm 2,1$ sec; $p < 0,05$), SFMC concentration was decreased from $3,39 \pm 0,19$ to $2,25 \pm 3,57$ mg/100ml ($p < 0,05$).

Regressive pregnancy was accompanied with marked disorders in antioxidant protection and LPO and it was demonstrated in significant increase of MDA concentrations ($129,0 \pm 89,92$ mmol/l, in control – $67,5 \pm 22,9$ mmol/l, $p < 0,05$) and G-S-T activity reduction ($3601,5 \pm 745,38$ mcmol/ml per minute, in control – $383,96 \pm 248,02$ mcmol/ml per minute, $p < 0,05$). In the postabortion period further increase of MDA content to $153,0 \pm 53,49$ mmol/l and decrease of G-S-T activity (initially – $3601 \pm 745,38$ mcmol/ml per minute, after abortion – $2116,4 \pm 547,45$ mcmol/ml per minute; $p < 0,05$) were determined.

Conclusion. The obtained data testified to the necessity of further investigations in this sphere in order to define possible ways for revealed changes correction and prevention of complications.

Key words: regressive pregnancy, pharmacological abortion, postabortion stress, hemostasis, lipidperoxidation.