

© С. Б. Неманова¹,
И. А. Шлаганова², Г. Е. Ильина^{2,3},
И. А. Фомина^{2,3}, Н. А. Воробьева^{1,3},
А. Н. Баранов¹

¹ Северный государственный
медицинский университет,
г. Архангельск

² ФГУ «СМКЦ» им. Семашко ФМБА,
г. Архангельск

³ Северный филиал Гематологического
научного центра РАМН, г. Архангельск

ЭФФЕКТ КОМПЛЕКСНОГО ВЛИЯНИЯ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ПРЕПАРАТОВ (АНТИГЕСТАГЕНОВ И ПРОСТАГЛАНДИНОВ), ПРИМЕНЯЕМЫХ С ЦЕЛЬЮ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В МАЛОМ СРОКЕ

УДК: 618.39-085.2/3-07

■ Данное исследование выполнено с целью комплексной оценки гемостаза при фармакологическом аборте с использованием препаратов антигестагенов и простагландинов в раннем сроке беременности. Методами исследования явились анкетирование, общее клиническое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ), лабораторное исследование гемостаза в динамике (накануне аборта, к 3–4-м и 10-м суткам фармаборта), включающее биохимическое, гематологическое исследование, исследование плазменного звена системы гемостаза и функциональной активности тромбоцитов. Полученные результаты динамического исследования показателей крови свидетельствуют о том, что в системе гемостаза у пациенток с медикаментозным абортом в ранние сроки происходят статистически значимые изменения показателей крови, свидетельствующие о повышении активности ферментных систем печени (по данным АЛТ) и компенсаторном усилении коагуляционного потенциала крови (по данным МНО), нарушении процессов дезагрегации тромбоцитов. Тем не менее, выявленные изменения являются щадящими, поскольку находятся в пределах границ физиологической нормы. Резервные возможности системы гемостаза сохранены.

■ **Ключевые слова:** медикаментозный; фармакологический аборт; мизопростол; мифепристон; гемостаз; акушерские кровотечения.

Введение

Известно, что самым серьезным осложнением искусственного аборта является материнская смертность [6, 7, 1]. В структуре материнской смертности около 30% составляет смертность женщин, связанная с абортами и возникшими осложнениями [8], при этом каждая третья женщина погибает от кровотечения, а каждая вторая от сепсиса. Основным резервом снижения частоты акушерских кровотечений является изменение отношения к проведению абортов, в пользу отказа от агрессивного акушерства, в частности ограничение хирургических и популяризация фармакологических методов прерывания беременности.

Активное внедрение фармакологического аборта в акушерско-гинекологическую практику и постепенное замещение им традиционных методов хирургического прерывания беременности делает актуальным вопрос изучения гомеостаза и состояния системы гемостаза, в частности, у пациенток, перенесших данный вид аборта. В зарубежной литературе встречаются достаточно разноречивые, а подчас и противоречивые данные, характеризующие изменения ряда показателей системы крови при использовании антигестагенов и простагландинов. В доступной нам, литературе также не найдено работ, производящих углубленную оценку гемостаза при фармакологическом прерывании беременности.

Цель исследования

Комплексная оценка гемостаза при фармакологическом аборте с использованием препаратов антигестагенов и простагландинов в раннем сроке беременности

Материалы и методы

Проведено проспективное клиничко-лабораторное исследование в период с 2006 по 2010 годы. Объектом исследования явились 65 женщин из семи ЛПУ г. Архангельска, перенесших медикаментозное прерывание беременности в ранние сроки.

Критериями включения в исследование явились: возраст 18–40 лет; ранняя маточная беременность (42 дня аменореи), подтвержденная тестом на беременность, результатами влагалищного исследования и УЗИ; согласие на исследование. Критерии исключения: курение; любая сопутствующая тяжелая соматическая патология; ИМТ > 30 (ИМТ = масса тела, кг/

рост, м²); прием НПВС, гормональных контрацептивных препаратов в течение трех последних месяцев; лихорадка любой этиологии; заболевания ЦНС, психические расстройства в анамнезе; обострение любых хронических заболеваний на момент начала исследования отсутствие согласия на исследование.

Методы исследования: анкетирование (особое внимание уделялось подробному гемостазиологическому анамнезу), общее клиническое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ), динамическое исследование системы гемостаза: накануне аборта, к 3–4-м и 10-м суткам фармаборта. Лабораторное исследование включало: развернутый биохимический анализ крови до проведения аборта и динамическое исследование щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) к 10 суткам аборта на биохимическом автоматическом анализаторе «Conelab-20», фирмы Thermoelectron (Финляндия). Клинический анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе «Sysmex», фирма КХ-21 N (Япония) до аборта и на 4 сутки фармаборта. Биохимическое и гематологическое исследования проводились в Федеральном государственном учреждении «Северный медицинский клинический центр им. Семашко Федерального медико-биологического агентства России» врачами И. А. Фомкиной, И. А. Шлагановой. Функциональная активность тромбоцитов определялась (до аборта, на 4-е и 10-е сутки фармаборта) экспресс-методом визуальной оценки агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме с использованием двух индукторов агрегации аденозиндифосфатом (АДФ) и адреналином в концентрации $0,5 \times 10^{-4}$ М/л и 0,015% соответственно до аборта. Определение основных коагуляционных параметров гемостаза проводилось на автоматическом анализаторе гемостаза «STA Compact», фирмы «Roshe» (Франция) с использованием реактивов фирмы «Diagnostica Stago» (Франция) и включало определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена, активности факторов VIII, Виллебранда, антитромбина III, протеина С, плазминогена, $\alpha 2$ -антиплазмина, тромбинового времени, Д-димера. Фибринолитическая активность определялась по времени лизиса эуглобулинового сгустка [3]. Все исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза были выполнены на базе Лаборатории гемостаза и атеротромбоза Северного филиала ГНЦ РАМН врачом И. А. Фомкиной и лаборантом

Г. Е. Ильиной. Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии, согласно приоритетным направлениям развития науки в Архангельской области по гранту Администрации Архангельской области «Молодые ученые поморья».

Забор крови для исследования системы гемостаза осуществлялся из локтевой вены, согласно общепринятым правилам [4] в стандартные гемостазиологические вакутейнеры «Vacuette» (Gneiner bio-one) объемом пять миллилитров с использованием стабилизатора 3,8%-го раствора цитрата натрия в отношении девять частей крови к одной части раствора [9]. Забор крови на биохимическое исследование осуществлялся в вакутейнеры объемом 9 мл с активатором свертывания. Стабилизированную венозную кровь центрифугировали со скоростью 3000 об./мин в течение десяти минут. Образцы плазмы для исследования коагулограммы замораживали при температуре минус 50 градусов с последующим исследованием проб после однократного размораживания при комнатной температуре. Гематологическое исследование, агрегационная активность тромбоцитов и фибринолитическая активность крови исследовались в течение 60 минут с момента забора крови в вакутейнер [7].

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программного обеспечения SPSS 15.0, MedCalc. Результаты тестов считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Количественные признаки представлены как медиана (первый и третий квартиль). При сравнении двух групп нормальность распределения показателей, а также нормальность распределения разности между значениями каждого показателя между измерениями, определялась по критерию Холмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Большинство признаков, либо разности значений этих признаков между двумя измерениями имели распределение отличное от нормального. Анализ количественных признаков проводился с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. При сравнении трех групп нормальность распределения показателей определялась по критерию Холмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Анализ количественных признаков, имеющих нормальное распределение, проводился с использованием дисперсионного анализа повторных наблюдений. При обнаружении статистически значимых различий между тремя группами с помощью дисперсионного анализа повторных наблюдений проводились апостериорные сравнения с поправкой Бонферрони. Анализ количественных признаков, имеющих распределение отличное от нормального, проводился с использованием

критерия Фридмана для трех и более связанных выборок. При обнаружении статистически значимых различий между тремя группами с помощью критерия Фридмана проводились апостериорные сравнения с помощью критерия Вилкоксона с измененным критическим уровнем значимости ($p < 0,017$).

С целью оценки влияния на ряд показателей гемостаза в динамике фармаборта были изучены такие факторы риска, как наследственная склонность к кровотечениям; дозы мифепристона и мизопростола; дозы, путь и кратность введения мизопростола; степень выраженности и длительности кровопотери при медикаментозном прерывании беременности. Затем был проведен множественный регрессионный анализ, который позволил определить скорректированное отношение шансов для каждого из предикторов и выделить из этой группы наиболее независимые и важные факторы в плане последующего прогнозирования.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ гемостазиологического здоровья пациенток показал, что ни у одной из женщин в анамнезе не было указаний на перенесенные тромбозы и тромбоземболии. В то же время у 20,3% женщин имелось варикозное расширение вен нижних конечностей I–II степени тяжести без проявлений венозной недостаточности. Частые головные боли отмечали 23,4% пациенток. Анемия имела в анамнезе у 12,5% женщин. Семейный, личный анамнез по развитию геморрагий после незначительных травм отягощен у 21,9% пациенток. Тромбофилические осложнения до 47 лет в семейном анамнезе пациенток отмечались в 6,3% случаев.

Обязательным симптомом медикаментозного аборта является появление кровяных выделений из половых путей, связанное с изгнанием продуктов зачатия. Согласно Радзинскому В. Е. и Савельевой И. С., 2009 [10], изгнание продуктов зачатия до применения простагландина отмечается менее чем у 5% женщин; у большинства женщин изгнание происходит в течение 24 часов после его приема, однако иногда для полного завершения аборта требуется до 2 недель. В нашем исследовании изгнание концепта на 2-е сутки отметили 29% пациенток (причем у большинства (91,9%) — без дополнительного приема мизопростола). Большинство пациенток (67,7%) отметили изгнание продуктов зачатия на 3-е сутки (из них у 86,5% женщин изгнание происходило после введения мизопростола). Это может быть объяснено различными схемами приема препаратов. У 1,6% изгнание концепта произошло на четвертые сут-

ки, а у 1,6% — на шестые сутки (при производстве кюретажа полости матки по поводу остатков плодного яйца).

Продолжительность кровянистых выделений в большинстве случаев (59,7%) составляла 7–14 суток. У 12,9% пациенток кровопотеря не превышала 7 суток, у 22,6% женщин наблюдались кровянистые выделения до 21 суток, а у 4,8% — более 21 дня. Средняя длительность кровяных выделений при медикаментозном аборте составила 12,0 (9,0–15,0) дней.

У большинства пациенток (85,9%) количество выделений было умеренным (соответствовало обильной менструации), кровотечение, подобное обычной менструации наблюдалось у 3,1% пациенток. Обильное со сгустками кровотечение отмечали 10,9% женщин. С целью гемостаза проводилась консервативная терапия в течение 2–5 дней (дицинон, аскорутин, викасол). Хирургическое вмешательство с целью гемостаза потребовалось одной пациентке, причем данная женщина отмечала в анамнезе склонность к развитию кровотечений после незначительных травм. Нами не было выявлено случаев гемостазиологических осложнений, при которых требовалось переливание крови.

Таким образом, объем кровяных выделений при медикаментозном аборте у подавляющего большинства пациенток (89%) был умеренным или не отличался от обычной менструации. А длительность кровотечения до 14 суток отмечалась у 72,6% женщин. Полученные данные свидетельствуют о естественности метода, подобного выкидышу или менструации.

Средние биохимические, гематологические показатели и показатели коагуляционного звена системы гемостаза до выполнения медикаментозного аборта соответствовали нормальным значениям для данной возрастно-половой группы. Исключение составила функциональная активность тромбоцитов, указывающая на исходную незначительную функциональную гиперагрегацию (средние показатели агрегации тромбоцитов 19,0 с (16,0–23,0) с АДФ (норма 20–25 с) и 38,0 с (34,0–42,0) с адреналином (норма 40–45 с)), которая могла быть обусловлена самой беременностью, так как известно, что даже физиологическая беременность значительно повышает активность тромбоцитарного звена гемостаза.

В динамике фармакологического прерывания беременности нами было выявлено достоверное повышение уровня в пределах физиологической нормы показателя АЛТ к 10-м суткам фармаборта на 16,66% в среднем по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,010$), в то время как уровни АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы достоверно не изменялись ($p > 0,05$) (табл. 1). Повышение АЛТ в

Таблица 1

Динамика показателей гомеостаза у женщин при фармакологическом аборте

	Показатель крови	Уровень показателя до аборта	Уровень показателя к 4 суткам ФА	Уровень показателя к 10 суткам ФА	p
Биохимическое исследование	АСТ, ед/л (n=56)	17,0 (14,0–21,0)	—	18,0 (14,0–24,0)	0,523
	АЛТ, ед/л (n=56)	12,0 (9,0–17,0)	—	14,0 (9,0–20,5)	0,010
	ГГТ, ед/л (n=56)	19,0 (15,0–27,0)	—	19,0 (16,0–7,5)	0,081
	Щелочная фосфатаза, ед/л (n=55)	68,0 (49,0–86,0)	—	65,5 (47,0–90,3)	0,921
Гематологическое исследование	Эритроциты, 10 ¹² /л (n=60)	4,15 (3,98–4,41)	4,06 (3,77–4,36)	—	0,001
	Гемоглобин, г/л (n=62)	123,0 (118,0–127,0)	117,0 (113,0–123,0)	—	<0,001
	Цветной показатель (n=61)	0,85 (0,79–0,91)	0,86 (0,80–0,91)	—	0,476
	Лейкоциты, 10 ⁹ /л (n=62)	6,20 (5,40–7,90)	6,55 (5,60–7,93)	—	0,437
	Базофилы, % (n=17)	0,0 (0,0–1,0) min=0 max=2	0,0 (0,0–1,0) min=0 max=2	—	0,539
	Эозинофилы, % (n=52)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	—	0,097
	Палочки, % (n=25)	2,5 (2,0–4,0)	3,0 (3,0–5,0)	—	0,358
	Сегменты, % (n=25)	57,5 (50,75–64,25)	55,5 (48,75–60,5)	—	0,464
	Лимфоциты, % (n=25)	28,0 (23,5–36,25)	32,0 (26,0–35,25)	—	1,000
	Моноциты, % (n=25)	6,5 (5,0–8,5)	7,0 (4,0–8,0)	—	0,576
	СОЭ, мм/ч (n=26)	12,0 (6,5–16,5)	8,0 (6,0–14,25)	—	0,990
	НТ (n=57)	0,371 (0,351–0,386)	0,354 (0,340–0,378)	—	0,004
Сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза	Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л (n=62)	224,5 (197,25–256,0)	226,5 (199,0–264,0)	—	0,899
	Агрегационная активность тромбоцитов с АДФ, с (n=55)	19,0 (16,0–23,0)	17,0 (14,0–19,0)	18,0 (15,0–19,0)	0,004a
	Агрегационная активность тромбоцитов с адреналином, с (n=55)	38,0 (34,0–42,0)	35,0 (29,0–39,0)	38,0 (30,0–40,0)	0,009a
	Фибринолиз, активированный стрептокиназой, с (n=55)	70,0 (65,0–85,0)	80,0 (70,0–85,0)	75,0 (70,0–85,0)	0,252
Коагулограмма (n=55)	Фибриноген плазмы, г/л	2,7 (2,4–3,1)	2,6 (2,1–3,1)	2,5 (2,0–3,0)	0,003 (a, b)
	АЧТВ, с	42,0 (39,0–47,0)	41,0 (37,0–48,0)	43,0 (39,0–49,0)	0,217
	Активность анти-тромбина III, %	101,0 (90,0–111,0)	100,0 (94,0–106,0)	102,0 (94,0–106,0)	0,845
	ПТИ, %	89,0 (79,0–98,0)	91,0 (80,0–98,0)	92,0 (83,0–102,0)	0,440
	МНО	1,08 (1,01–1,16)	1,07 (1,01–1,16)	1,06 (0,99–1,14)	0,036 (d)
	Д-димер, нг/мл	0,26 (0,22–0,45)	0,31 (0,22–0,79)	0,22 (0,22–0,42)	0,003 (a, c)
	Фактор Виллебранта, %	90,0 (66,0–108,0)	85,0 (66,0–101,0)	81,0 (65,0–100,0)	0,037 (d)
	Фактор VIII, %	78,0 (48,0–124,0)	63,0 (47,0–127,0)	68,0 (43,0–114,0)	0,006 (b, c)
	Плазминоген, %	100,0 (90,0–106,0)	95,0 (87,0–104,0)	99,0 (90,0–108,0)	0,081a
	α2Антиплазмин, %	88,0 (76,0–100,0)	79,0 (73,0–96,0)	91,0 (79,0–97,0)	<0,001 (a, c)
	Активность протейна С, % (n=35)	88,0 (80,0–100,0)	84,0 (74,0–90,0)	89,0 (76,0–97,0)	0,003 (c)
	Тромбиновое время, с	20,0 (17,0–22,0)	20,0 (16,0–22,0)	20,0 (17,0–21,0)	0,968
НО, (n=20)	0,80 (0,71–1,00)	0,90 (0,80–1,00)	0,95 (0,80–1,20)	0,061 (d)	

Примечания. Количественные признаки представлены как медиана (первый и третий квартиль). Различия значимы: a — между уровнем показателя до аборта и его уровнем на 4-й день после аборта, b — между уровнем показателя до аборта и его уровнем на 10-й день после аборта, c — между уровнями показателя на 4-й и на 10-й день после аборта, d — не выявлено статистически значимых различий при проведении попарных сравнений (p для тренда).

первом триместре беременности у соматически здоровых женщин возможно при раннем токсикозе. Однако, в нашем исследовании, повышение уровня АЛТ к 10-м суткам фармаборта вероятнее всего обусловлено приемом используемых препаратов (мифепристона и мизопростола). По данными логистического регрессионного анализа, многократный прием мизопростола повышал вероятность увеличения уровня АЛТ более чем на 5 ед/л на 10-е сутки фармаборта ($n=56$) в 3 раза по сравнению с однократным его приемом (ОШ=3,20; 95% ДИ: 0,84–12,17) ($p=0,088$) по результатам однофакторного анализа и в 8 раз (ОШ=8,30; 95% ДИ: 0,89–77,23) ($p=0,063$) по результатам многофакторного анализа. Смешанный путь (вагинальный + пероральный) введения мизопростола также повышал вероятность увеличения уровня АЛТ более чем на 5 ед/л на 10-е сутки фармаборта ($n=56$) в 6 раз (ОШ=6,00; 95% ДИ: 0,95–38,08), по сравнению с пероральным его приемом по результатам однофакторного анализа ($p=0,057$), но при проведении многофакторного анализа значимость данного предиктора не выявлена (ОШ=2,22; 95% ДИ: 0,15–32,40), ($p=0,559$). Длительность кровотечения более 14 дней значимо снижала вероятность увеличения уровня АЛТ более чем на 5 ед/л на 10-е сутки фармаборта ($n=56$) в 7 раз по сравнению с длительностью кровотечения до 7 дней (ОШ=0,14; 95% ДИ: 0,02–0,92), ($p=0,041$) по результатам однофакторного анализа и в 20 раз (ОШ=0,05; 95% ДИ: 0,01–0,85), ($p=0,038$) по результатам многофакторного анализа, что можно объяснить снижением концентрации препаратов в крови и их воздействии на печень при возрастании периода кровотечения.

Выявлены определенные закономерности в изменении некоторых гематологических показателей. Так, при оценке динамики количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита к 3–4-м суткам фармаборта выявлено достоверное снижение показателей в сравнении с преабортным периодом ($p<0,05$), при этом цветной показатель оставался неизменным, что может свидетельствовать о возникновении компенсированной нормохромии при непатологической кровопотере (табл. 1). При проведении однофакторного анализа вероятность снижения уровня эритроцитов к 3–4-м суткам фармаборта достоверно повышается в 4 раза при использовании дозы мизопростола 600 мг и менее, в сравнении с большими дозировками (ОШ=4,11; 95% ДИ: 1,07–15,79), ($p=0,040$) и снижается в 11 раз (ОШ=0,09; 95% ДИ: 0,02–0,49), ($p=0,005$) при вагинальном пути его введения, в сравнении с пероральным. Вероятно, более высокие дозы мизопростола и вагинальный путь введения пре-

парата, в сравнении с пероральным, способствуют лучшей сократимости матки, тем самым способствуя уменьшению объема кровопотери. Однако при многофакторном анализе наиболее независимым и постоянным из изученных нами предикторов снижения уровня эритроцитов к 3–4-м суткам фармаборта оказался вагинальный путь введения мизопростола, который уменьшал в 5 раз (ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,03–1,27; $p=0,086$) вероятность снижения уровня эритроцитов к 3–4-м суткам фармаборта, в сравнении с пероральным путем. Достоверного влияния на снижение уровня гемоглобина изучаемых факторов по результатам однофакторного анализа выявлено не было, однако после коррекции доза мифепристона 200 мг уменьшала вероятность снижения уровня гемоглобина в 10 раз (ОШ=0,10; 95% ДИ: 0,01–0,92; 0,042) по сравнению с дозой 400 мг и более. Таким образом, использование доз мифепристона более 200 мг не обеспечивает дополнительных преимуществ при выполнении медикаментозного аборта [12, 13], в том числе и по результатам лабораторных тестов, отражающих состояние системы гемостаза.

Достоверно значимых различий и в динамике количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, состава лейкоцитарной формулы ($p>0,05$), изменения СОЭ выявлено не было (табл. 1). Однако, была выявлена некоторая тенденция ($p=0,097$) к эозинофилии к 3–4-м суткам фармаборта (табл. 1). Эозинофилы могут являться маркером токсического воздействия на печень. Они также участвуют в реакции гиперчувствительности как замедленного, так и немедленного типа, реагируют на иммунные комплексы антиген-антитело, хемотаксические факторы, которые выделяют тучные клетки и базофилы.

При оценке динамики показателей сосудистотромбоцитарного звена системы гемостаза не выявлено достоверного изменения уровня тромбоцитов в динамике к 3–4-м суткам фармаборта ($p>0,05$), однако отмечено значимое изменение функциональной активности тромбоцитов. Выявлено достоверное ($p<0,017$) усиление агрегационной активности тромбоцитов при индукции АДФ и адреналином к 4-м суткам фармаборта (укорочение времени агрегации на 11,76% с АДФ и 7,89% с адреналином в среднем по сравнению с исходными значениями) (табл. 1). Усиление функциональной активности тромбоцитов к 3–4-м суткам фармаборта может являться как адекватной реакцией организма на кровопотерю, так и результатом введения препаратов, используемых в ходе аборта. При проведении однофакторного анализа достоверного влияния предикторов на динамику функциональной активности тромбоцитов с АДФ и адреналином выявлено не было. Однако, по результатам

многофакторного анализа, наследственная склонность к кровотечениям увеличивала вероятность гиперагрегации с АДФ к 4-м суткам фармаборта в 8 раз (ОШ=8,85; 95% ДИ: 1,23–63,87; $p=0,031$) в сравнении с отсутствием данного предиктора, в тоже время значимого влияния предикторов на усиление агрегационной активности тромбоцитов с адреналином выявлено не было. Это может быть связано с тем, что при кровотечениях наиболее информативно изменение агрегационной активности тромбоцитов с АДФ.

Также нами были выявлены определенные закономерности в изменении ряда показателей коагуляционного звена системы гемостаза. Так, тромбиновое время в динамике фармаборта оставалось неизменным. Тем не менее, при оценке таких показателей коагуляционного гемостаза, как ПТИ, МНО и АЧТВ нами определено достоверное усиление в пределах физиологической нормы прокоагулянтного потенциала крови в динамике фармаборта по данным показателя МНО, однако при проведении попарных сравнений между группами нами не было выявлено статистически значимых различий (p для тренда 0,036). Укорочение АЧТВ и возрастание ПТИ к 3–4-м суткам прерывания беременности было незначимым ($p>0,05$) (табл. 1). Значимого влияния изучаемых предикторов на повышение уровня ПТИ по результатам однофакторного анализа выявлено не было, однако при проведении многофакторного анализа длительность кровотечения 7–14 дней повышает вероятность увеличения уровня ПТИ в 9 раз (ОШ=9,91; 95% ДИ: 1,27–77,30; $p=0,029$) по сравнению с длительностью кровотечения до 7 дней.

МНО и ПТИ являются скрининговыми тестами для оценки внешнего пути свертывания крови, характеризующие первую (протромбинообразование) и вторую (тромбинообразование) фазы плазменного гемостаза. Увеличение ПТИ свидетельствует об укорочении протромбинового времени, которое характеризует активность так называемого протромбинового комплекса (факторов 5, 7, 10 и собственно протромбина-фактора 2) [3, 5]. Увеличение ПТИ и снижение МНО в нашем исследовании может свидетельствовать о повышении свертывающих свойств крови по внешнему пути при медикаментозном аборте. Внешний путь свертывания крови играет основную роль в остановке кровотечения и запускается тканевым тромбопластином через активацию VII фактора. Активация внешнего пути свертывания крови при медикаментозном аборте могла происходить при выбросе тканевого тромбопластина вследствие гипоксии и децидуального некроза, развивающихся на фоне спазма спиральных артерий

при блокировании прогестагеновых рецепторов, приводящих к повреждению эндотелия сосудов с последующим развитием кровотечения [2, 11].

Фибриноген — белок, который синтезируется в основном в печени, он является основным компонентом кровяного сгустка. Изменение концентрации фибриногена в крови может наблюдаться при различных состояниях, но в первую очередь при изменении в системе гемостаза и острых воспалениях [3, 5]. В нашем исследовании фибриноген плазмы крови достоверно ($p<0,017$) снижался в динамике к 3–4-м и 10-м суткам фармаборта, не выходя за пределы нормальных значений (табл. 1). Снижение его концентрации в крови у женщин с медикаментозным прерыванием беременности может быть объяснено кровопотерей в ходе аборта (потребление фибриногена в процессе формирования кровяного сгустка). Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что доза мизопроста 600 мг и менее уменьшает вероятность снижения уровня фибриногена на 20% к 4 суткам фармаборта в 3 раза (ОШ=0,33; 95% ДИ: 0,10–1,17; $p=0,087$) по сравнению с более высокими дозами мизопроста при проведении однофакторного анализа и в 8 раз (ОШ=8,24; 95% ДИ: 1,34–50,76) после коррекции, причем многофакторный анализ выявил достоверное влияние данного предиктора ($p=0,023$). Значимого влияния предикторов на снижение уровня фибриногена на 20% к 10-м суткам фармаборта по результатам как однофакторного, так и многофакторного анализов выявлено не было.

Сходные изменения выявлены и в динамике фактора VIII, который достоверно ($p<0,017$) снижался в пределах физиологической нормы к 10 суткам на 12,82% в среднем от исходного значения и повышался на 7,93% в среднем от 3–4-м к 10-м суткам (табл. 1). По результатам логистического регрессионного анализа значимого влияния предикторов на снижение фактора VIII к 10-м суткам фармаборта не выявлено.

В динамике фармакологического прерывания беременности отмечается тенденция к снижению в пределах нормальных значений фактора Виллебранта (p для тренда=0,037) (табл. 1). Причем длительность кровотечения 7–14 дней повышает в 4 раза (ОШ=4,61; 95% ДИ: 1,01–21,07; $p=0,049$) вероятность снижения уровня фактора Виллебранта по сравнению с длительностью кровотечения до 7 дней по результатам однофакторного и в 6 раз (ОШ=6,96; 95% ДИ: 0,95–50,81; $p=0,056$) после коррекции.

Сохранение крови в жидком состоянии во многом определяется наличием в кровотоке постоянно синтезируемых в организме веществ (протеин

С, антитромбин III), обладающих антикоагулянтной активностью [3, 5]. Антикоагулянты оказывают выраженное действие на все фазы свертывания крови, поэтому исследование их активности с целью определения нарушений свертывания крови очень важно. Снижение активности антикоагулянтов возможно при нарушении функции печени, повышении тромбообразования. При медикаментозном аборте нами была выявлена незначимая тенденция к снижению активности протеина С к 3–4-м суткам фармаборта от исходного уровня и достоверное ($p < 0,017$) его повышение в пределах физиологической нормы от 3–4-м к 10-м суткам. В то же время достоверных различий в динамике активности основного физиологического антикоагулянта антитромбина III выявлено не было (табл. 1).

Постоянная медленно протекающая коагуляция — это нормальный физиологический процесс. В крови даже при отсутствии повреждения сосудов непрерывно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин, расщепление и удаление которого обеспечивается специальной системой фибринолиза. Поэтому системе фибринолиза принадлежит важная роль в поддержании крови в жидком состоянии. Процесс фибринолиза состоит в асептическом растворении сгустка фибрина и удалении его из сосудистого русла. Главным компонентом системы фибринолиза является фермент плазмин (фибринолизин). Плазмин расщепляет также некоторые факторы свертывания крови (фибриноген, V, VII, IX, XI, XII). Плазмин не только растворяет образовавшийся тромб, но и препятствует дальнейшему свертыванию крови. В отличие от свертывающей системы, фибринолитическая система весьма лабильна: фибринолитическая активность крови может повышаться в ответ на самые разнообразные воздействия на организм. Плазмин находится в крови в виде неактивного плазминогена, активация которого может осуществляться разнообразными путями. Так, активация плазминогена может происходить лизосомальными ферментами поврежденной ткани; под влиянием белкового тканевого активатора плазминогена, высвобождающегося из эндотелиальных клеток на участке формирующегося кровяного сгустка, эритроцитами, тромбоцитами, лейкоцитами, активированным фактором свертывания крови 12a в комплексе с калликреином, высокомолекулярным кининогеном (внутренний механизм активации фибринолиза). Основным внешним активатором плазминогена является активатор тканевого типа, который синтезируется в сосудистой эндотелии при любом повреждении сосуда, а также может выделяться под влиянием лекарственных препара-

тов [3, 5]. Плазмин и его активаторы фиксируются в кровяных сгустках и тромбах, при этом их концентрация в крови снижается.

При медикаментозном аборте отмечается незначимая тенденция к замедлению активности эуглобулинового лизиса ($p = 0,252$). При этом уровень плазминогена имел тенденцию ($p = 0,081$) к снижению в пределах физиологической нормы к 3–4-м суткам фармаборта от исходного уровня.

Активность $\alpha 2$ -антиплазмина также достоверно ($p < 0,017$) снижается к 3–4-м суткам фармаборта на 10,22% в среднем ниже исходного уровня с последующим повышением на 15,18%, в среднем от 3–4-х к 10-м суткам, не выходя за пределы нормальных значений (табл. 1). $\alpha 2$ -антиплазмин синтезируется в печени, являясь основным ингибитором плазмина в крови. Ему присущи 3 основных свойства: быстро ингибировать плазмин, затруднять присоединение плазминогена к фибрину, образовывать перекрестные связи с альфа-цепями фибрина во время тромбообразования. Его содержание в крови зависит от содержания плазминогена и от количества фибриногена. Снижение его активности в крови возможно при нарушении функции печени, при медленной активации плазминогена [3, 5]. В нашем исследовании значимого влияния предикторов на снижение активности $\alpha 2$ -антиплазмина (более чем на 5%) к 4-м суткам фармаборта ($n = 55$) по результатам как однофакторного, так и многофакторного анализов выявлено не было. При оценке влияния предикторов на повышение активности $\alpha 2$ -антиплазмина от 3–4-х к 10-м суткам фармаборта по данным однофакторного анализа было выявлено, что длительность кровотечения 7–14 дней уменьшала в 7 раз (ОШ = 0,13; 95% ДИ: 0,02–0,71; $p = 0,018$) вероятность повышения активности $\alpha 2$ -антиплазмина (более чем на 5%) от 3–4-х к 10-м суткам фармаборта, в сравнении с длительностью кровотечения до 7 дней. Однако после коррекции выявлено влияние других предикторов. Так, наследуемая склонность к кровотечениям уменьшала вероятность повышения активности $\alpha 2$ -антиплазмина к 10-м суткам фармаборта в 2 раза (ОШ = 0,16; 95% ДИ: 0,02–1,17 ($p = 0,071$)) по сравнению с отсутствием данного предиктора. По данным многофакторного анализа смешанный (вагинальный + пероральный) путь введения мизопростала уменьшал вероятность повышения активности $\alpha 2$ -антиплазмина от 3–4-х к 10-м сут фармаборта в 12 раз (ОШ = 0,08; 95% ДИ: 0,01–1,35; $p = 0,081$) по сравнению только с пероральным его приемом.

Следующие изменения выявлены в динамике конечного продукта свертывания крови и фибринолиза — Д-димера: к 3–4-м суткам фармакологического прерывания беременности отмечается его достоверное ($p < 0,017$) увеличение на 19,23 % ниже исходного уровня с последующим снижением на 29,03 % к 10-м суткам фармаборта в пределах границ референтных значений. Концентрация Д-димера увеличивается в крови при активации системы гемостаза, приводящей к ускоренному внутрисосудистому образованию фибрина. Причем Д-димер отражает не только процессы образования фибрина, но так же и его лизиса, являясь его специфическим продуктом расщепления [3, 5]. Повышение уровня Д-димера происходит при активации фибринолиза, что может происходить при беременности, токсическом воздействии на печень, при воспалении, кровопотере.

Вывод

Таким образом, результаты проведенного гемостазиологического исследования свидетельствуют о том, что примерно 1/5 часть исследуемых женщин с медикаментозным прерыванием беременности на севере России имеют личную и семейную предрасположенность по развитию геморрагий, страдают варикозным расширением вен нижних конечностей I–II степени тяжести без проявлений венозной недостаточности, мигренями.

Анализ клинического течения медикаментозного аборта показал, что в большинстве случаев аборт протекал естественно, подобно выкидышу или обычной менструации. Осложнения в виде неполного аборта развивались редко.

Результаты проведенного гемостазиологического исследования свидетельствуют о том, что в системе гемостаза пациенток с фармакологическим абортом в ранние сроки происходят статистически значимые изменения показателей крови в пределах физиологической нормы, свидетельствующие о повышении активности ферментных систем печени (по данным АЛТ) и компенсаторном усилении коагуляционного потенциала крови (по данным МНО), нарушении процессов агрегации тромбоцитов.

Проведенный многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что в ходе фармакологического аборта целесообразнее использовать дозу мифепристона 200 мг, достоверно уменьшающую вероятность снижения уровня гемоглобина более чем на 10 г/л к III–IV суткам фармаборта, по сравнению с дозой 400 мг и более ($p = 0,042$);

Заключение

Фармакологический аборт в ранние сроки беременности при помощи аналогов мифепристона и мизопростола оказывает щадящее воздействие на систему гемостаза, сохраняя ее резервные возможности.

Следует шире использовать аналоги мифепристона и мизопростола в практическом здравоохранении с целью охраны репродуктивного и гемостазиологического здоровья.

Литература

1. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты) / Фролова О. Г. [и др.]. — М.: Триада-Х, 2003. — 154 с.
2. Баев О. Р., Калинина Е. М. Применение мифепристона в акушерской практике // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 80–84.
3. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — 2-е изд. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
4. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 1999. — 224 с.
5. Баркаган Л. З. Нарушение гемостаза у детей. — М.: Медицина, 1993. — 176 с.
6. Волгина В. Ф., Гуртова Б. Л. Аборт как причина материнской смертности // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 10. — С. 11–15.
7. Гридчик А. Л. Еще раз о материнской смертности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — № 1. — С. 58–60.
8. Липман А. Д., Левина И. С., Кочев Д. М. Использование мифепристона для медикаментозного прерывания беременности и других целей // Сибирский медицинский журнал. — 2002. — № 4. — С. 46–62.
9. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования системы гемостаза / А. А. Козлов [и др.]. — М.: Русский врач, 2004. — 94 с.
10. Радзинский В. Е., Савельева И. С. Медикаментозный аборт: информационное письмо. — М: Медиабюро Статус презенс, 2009. — 32 с.
11. Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Медикаментозное прерывание беременности при малом сроке // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 115–119.
12. Meckstroth K. R., Darney P. D. Prostaglandins for first-trimester termination // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 17, № 5. — P. 45–63.
13. The effect of mifepristone on the expression of steroid hormone receptors in human decidua and placenta: a randomized placebo-controlled double-blind study / Chan C. C. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, № 12. — P. 5846–5850.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

EFFECT OF COMPLEX EFFECTS ON THE HEMOSTASIS AGENTS (ANTIGESTAGENOUS AND PROSTAGLANDINS), APPLICABLE TO TERMINATION OF EARLY PREGNANCY

Nemanova S. B., Shlaganova I. A., Ilina G. I.,
Fomina I. A., Vorobeva N. A., Baranov A. N.

■ **Summary:** This study is performed to a comprehensive assessment of hemostasis for pharmacological abortion using drugs antigestagenous and prostaglandins in early pregnancy. Research methods were questionnaires, a general clinical examination, ultrasound (U. S.), laboratory testing of hemostasis in the dynamics (on the eve of abortion, to the 3rd and 4th and 10th days farmaborta),

including biochemical, hematological study, the study of plasma hemostasis and functional activity of platelets. The obtained results of dynamic studies of blood showed that in the hemostatic system in patients with medical abortion in the early stages there are statistically significant changes of blood parameters, indicating increased activity of enzyme systems of the liver (according to ALT) and compensatory amplification of the coagulation potential of blood (data INR), disturbance of platelet disaggregation. Nevertheless, the identified changes are forgiving, because they are within the boundaries of the physiological norm. Spare capacity of the hemostatic system are stored.

■ **Key words:** medical; pharmacological abortion; misoprostol; mifepristone; hemostasis; obstetric bleedings.

■ Адреса авторов для переписки

Неманова Светлана Борисовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии СГМУ.

163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

E-mail: svetadoctor1978@mail.ru.

Шлаганова Ирина Анатольевна — врач-лаборант ФГУ «СМКЦ» им. Семашко ФМБА.

163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 115.

E-mail: svetadoctor1978@mail.ru.

Илина Галина Евгеньевна — фельдшер-лаборант Северного филиала Гематологического научного центра РАМН.

163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

E-mail: albar@atnet.ru.

Фомина Ирина Анатольевна — зав лабораторией ФГУ «СМКЦ» им. Семашко ФМБА.

163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

E-mail: albar@atnet.ru.

Воробьева Надежда Александровна — доктор медицинских наук, профессор, директор Северного филиала Гематологического научного центра РАМН.

163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

E-mail: nadejda@gmail.ru.

Баранов Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Северного государственного медицинского университета.

163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

E-mail: albar@atnet.ru.

Nemanova Svetlana Borisovna — postgraduate student at the Department of obstetrics and gynecology at the Northern State Medical University.

163000 Arkhangelsk, avenue Troitsk, 51.

E-mail: svetadoctor1978@mail.ru.

Shlaganova Irina Anatolyevna — doctor of the laboratory at the Northern Medical Clinics Center Semashko.

163000 Arkhangelsk, avenue Troitsk, 115.

E-mail: svetadoctor1978@mail.ru.

Ilina Galina Ivgenyevna — assistant of the doctor of the Northern State Hematology Center RAMS.

163000 Arkhangelsk, avenue Troitsk, 51.

E-mail: albar@atnet.ru.

Fomina Irina Anatolyevna — head of the laboratory at the Northern Medical Clinics Center Semashko; doctor of the laboratory Northern State Hematology Center RAMS.

163000 Arkhangelsk, avenue Troitsk, 51.

E-mail: albar@atnet.ru.

Vorobeva Nadezda Aleksandrovna — PhD, DSc, professor, of the Department of anesthesiology and renimatology at the Northern State Medical University; Head of the Northern State Hematology Center RAMS.

163000 Arkhangelsk, avenue Troitsk, 51.

E-mail: nadejda@gmail.ru.

Baranov Alexey Nikolayevich — PhD, DSc, professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology at the Northern State Medical University.

163000 Arkhangelsk, avenue Troitsk, 51.

E-mail: albar@atnet.ru.