

**СПИРИНА**

**Екатерина Александровна**

**ОСОБЕННОСТИ ОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОК  
ПРИ НЕЖЕЛАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСПОЛЬЗОВАНИИ  
ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ ПОСЛЕ ЕЕ ПРЕРЫВАНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Шевлюкова Татьяна Петровна** – доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Дикке Галина Борисовна** – доктор медицинских наук, доцент, Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева, кафедра акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, профессор (г. Санкт-Петербург)

**Кравченко Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №1, профессор (г. Омск)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» января 2022 года на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: [www.asmu.ru](http://www.asmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

**Николаева Мария Геннадьевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на широкую пропаганду различных методов контрацепции, аборт для отдельной категории женщин все еще остается своего рода методом планирования семьи, оказывая неоспоримое негативное влияние на их здоровье. В России за последние 15 лет отмечается снижение числа медицинских абортов (с 30,6 до 7,6% на 1000 женщин фертильного возраста), однако, несмотря на это их уровень все еще остается высоким (Арутюнова Е.Э., 2017; Гладина В.С., 2017; Боровкова Е.И., 2019).

По данным литературы частота возникновения ранних, отсроченных и отдаленных постабортных осложнений в зависимости от ряда факторов может колебаться в пределах от 16 до 52%. Особую группу риска в этом отношении занимают первобеременные, у которых количество гинекологических и экстрагенитальных осложнений превышает соответствующие значения аналогичных показателей рожавших женщин. Прерывание беременности может неблагоприятно повлиять на будущую фертильность и течение последующих беременностей (Прилепская В.Н., 2018; Галущенко Е.М., 2019; Доброхотова Ю.Э., 2021).

Исследованиями установлено, что 40% женщин, сделавших аборт, прибегают к нему и во второй раз, поэтому для предупреждения повторного аборта важным является выбор и раннее начало использования планового метода контрацепции, однако, по данным Росстата, только 26% процентов россиянок используют высокоэффективные методы. Кроме того, по данным литературы 42% пациенток, отказываются от дальнейшего использования контрацепции в первые циклы приема КОК, в большинстве случаев по причине побочных эффектов. Поэтому многие исследователи продолжают изучать возможности снижения их частоты за счет улучшения переносимости КОК и, следовательно, повышения комплаентности и приемлемости гормональной контрацепции, что также определило актуальность и настоящего исследования (Радзинский В.Е., 2017; Дикке Г.Б., 2019).

### **Степень разработанности темы исследования**

Пациентки, которым был выполнен аборт, подвергаются психологическим и гормональным изменениям в организме с возможными неблагоприятными последствиями для репродуктивного здоровья (Гладина В.С., 2017; Алехина А.Г., 2019; Галущенко Е.М., 2019).

Важным аспектом опосредованного отрицательного влияния аборта на организм женщины, наряду с иммунной дезадаптацией, предположительно является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощение системы антиоксидантной защиты (АОЗ) (Капустин Р.В., 2017; Карпова И.А., 2017).

Изучение окислительного стресса и его роли в развитии патологических состояний в организме человека началось сравнительно недавно – с 30-х гг. XIX

века, когда впервые появились работы Г.Ф. Ланга, а в дальнейшем – J.M. McCord и I. Fridovich (1969), R. Passwater (1971-1977), E. Braunwald (1982).

В развитие учения об окислительном стрессе и антиоксидантной защите внесли в последние годы отечественные исследователи – В.З. Ланкин с соавт. (2016), Э.Ю. Соловьева с соавт. (2015), З.Р. Хайбуллина с соавт. (2014) и др. Учеными было показано, что ПОЛ является во многих случаях физиологическим процессом, необходимым для активизации ряда химических реакций. Однако при этом образующиеся свободные радикалы в ряде случаев приводят к появлению высокотоксичных вторичных радикалов, формируя «каскад свободнорадикальных реакций». При различных состояниях смещение равновесия между уровнем и активностью свободных радикалов, прежде всего активными формами кислорода и азота, и системой антиоксидантной защиты может привести к структурному повреждению клеток, тканей, органов и систем и, даже, целого организма, вплоть до фатальных необратимых последствий.

И.В. Кузнецова (2016) изучала роль окислительного стресса и антиоксидантной защиты в репродукции человека, Н.Х. Амиров с соавт. (2009), С.А. Леваков с соавт. (2015), А.П. Момот с соавт. (2018), О.С. Безрукова с соавт. (2019) – при прегравидарной подготовке и беременности, А.О. Атыканов с соавт. (2019) – при гиперпластических процессах эндометрия, М.С. Селихова – при воспалительных заболеваниях.

Пациентки после медикаментозного и хирургического аборта, выбравшие комбинированную оральную контрацепцию (КОК), испытывают двойное воздействие на организм – стресс в связи с фактом нежеланной беременности и влиянием лекарственных средств для ее прерывания или хирургического вмешательства и наркоза, с одной стороны, и воздействие экзогенных гормонов – с другой (Кузнецова И.В., 2019). Однако нарушения в системе ПОЛ-АОЗ при нежеланной беременности и ее прерывании не изучались, равно как и механизмы развития побочных эффектов при приеме КОК, вследствие которых многие женщины отказываются от их использования (Дикке Г.Б., 2018).

Учитывая доказанные по данным литературы изменения в процессах ПОЛ-АОЗ во время физиологически развивающейся беременности, возникает необходимость изучения этих процессов при нежеланной беременности, ее прерывании и контрацепции после аборта, обосновании необходимости адекватной коррекции нарушений.

### **Цель исследования**

Улучшить переносимость и повысить приверженность к гормональной контрацепции после аборта с помощью комплекса антиоксидантов и оценить его влияние на процессы окислительного стресса в организме женщины при прерывании нежеланной беременности и постабортной контрацепции.

### **Задачи исследования:**

1. Определить психоэмоциональное состояние и уровень окислительного стресса путем оценки процессов перекисного окисления

липидов и антиоксидантной системы у пациенток с нежеланной беременностью, обратившихся для ее прерывания.

2. Провести сравнительную оценку динамики показателей психоэмоционального состояния и окислительного стресса у женщин, прервавших беременность медикаментозным и хирургическим способом.

3. Установить влияние гормональной контрацепции после аборта на уровень окислительного стресса и частоту побочных эффектов и выявить возможные предикторы нежелательных явлений среди показателей перекисного окисления липидов.

4. Оценить эффективность и целесообразность назначения витаминно-минерального комплекса с антиоксидантами с целью уменьшения частоты побочных эффектов и повышения приверженности к постабортной гормональной контрацепции.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациенток, обратившихся для прерывания нежеланной беременности, в сравнении с пациентками с желанной беременностью на фоне психоэмоционального стресса инициируются процессы перекисного окисления липидов и снижается активность антиоксидантной системы в эритроцитах и плазме крови. В результате прерывания беременности у пациенток прогрессируют процессы окислительного стресса, причем в большей степени при хирургическом аборте по сравнению с медикаментозным.

2. Окислительный стресс оказывает отрицательное влияние на частоту побочных эффектов при использовании гормональной контрацепции после аборта и способствует снижению приверженности к ней.

3. Назначение витаминно-минерального комплекса с антиоксидантами с целью нормализации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы после аборта и использования гормональной контрацепции, является эффективным и целесообразным.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна исследования состоит в научном обосновании и разработке мероприятий по совершенствованию медицинской помощи женщинам при нежеланной беременности. В результате выполненного научного исследования:

- доказано, что при нежеланной беременности повышен уровень психологического стресса, что приводит к активизации процессов липидпероксидации и снижению антиоксидантной активности плазмы крови;
- установлено, что в результате прерывания беременности у пациенток прогрессируют процессы перекисного окисления липидов, причем в большей степени при хирургическом аборте по сравнению с медикаментозным;
- установлено, что начало использования гормональной контрацепции на фоне окислительного стресса и снижении процессов антиоксидантной

защиты после аборта сопровождается существенным повышением частоты побочных эффектов и отказов от выбранного метода;

- доказано, что показатель уровня МДА после прерывания беременности может выступать в качестве предиктора вероятного развития побочных реакций при приеме КОК;
- показано, что применение витаминно-минерального комплекса с антиоксидантами после аборта и в первые месяцы использования гормональных контрацептивов сопровождается нормализацией концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, а также уровня активности неферментного и ферментного звеньев антиоксидантной системы, что улучшает переносимость комбинированных оральных контрацептивов и повышает приверженность к ним.

Полученные результаты научного исследования использованы в «Базе данных параметров медико-социального портрета, клинико-анамнестической характеристики, состояния гемостаза, антиоксидантного статуса у женщин 18-50 лет, не использующих препаратов половых стероидов, их генетический тромбофильный полиморфизм» (свидетельство о государственной регистрации базы данных на территории России) (№ 2021621648, зарегистрировано в Государственном Реестре базы данных 2 августа 2021 г.).

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость диссертационного исследования состоит в том, что результаты, полученные в ходе научно-исследовательской работы, обогащают научное знание в области гинекологии, а именно – процессов липидпероксидации и антиоксидантной защиты при прерывании нежеланной беременности и использовании гормональной контрацепции в постабортном периоде. Полученные результаты способствуют развитию новой перспективной области исследования – изучению влияния окислительного стресса на репродуктивное здоровье женщин.

Практическая значимость выполненного научного исследования определяется установленным в результате работы влиянием нежеланной беременности, ее прерывания и постабортной контрацепции на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты и возможностью их коррекции с помощью антиоксидантов. Показана возможность прогнозирования вероятного развития побочных реакций при приеме КОК по уровню МДА после прерывания беременности. Обоснована необходимость и показания для назначения витаминно-минеральных комплексов, содержащих антиоксиданты, после аборта одновременно с началом гормональной контрацепции. Показана эффективность их использования, характеризующаяся улучшением показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, что способствует снижению частоты побочных эффектов при приеме гормональных контрацептивов после аборта. В клинической практике такой подход позволит

повысить приемлемость и комплаентность постабортной контрацепции за счет улучшения переносимости комбинированных оральных контрацептивов после аборта, повысить приверженность за счет снижения частоты отказов от выбранного метода контрацепции по причине плохой переносимости и, в конечном итоге – снизить частоту повторных нежелательных беременностей и абортов в популяции.

Внедрение разработанного подхода в клиническую практику будет способствовать сохранению репродуктивного потенциала женщин фертильного возраста, улучшению демографической ситуации, что может иметь значение для социально-экономического развития общества.

Полученные результаты могут использоваться в педагогическом процессе на профильных кафедрах для обучения студентов медицинских ВУЗов и тематических циклах усовершенствования врачей в учреждениях последипломного профессионального образования, а также при подготовке учебных и методических материалов.

### **Внедрение в практику и апробация результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 1», в образовательный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные результаты диссертационной работы были представлены: на 3-й научно-практической конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень, 2016 г.); на ежегодном XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2017 г.); на «Форуме технологических предпринимателей ТехноКульт» (г. Тюмень, 2017 г.); на международной научно-практической конференции «Закономерности развития естествознания, техники и технологий» (г. Белгород, 2018 г.); на 5-й научно-практической конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов и ординаторов», ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России (г. Тюмень, 2018 г.); на Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки – 2019» в рамках Международного медицинского форума «Вузовская наука. Инновации» (г. Москва, 2019 г.); на VI Международном интеллектуальном конкурсе студентов, магистрантов, аспирантов, докторантов «UNIVERSITY STARS – 2020», (г. Москва, 2020 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной научной комиссии «Педиатрия и репродуктивное здоровье» ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол №1 от 21.01.2021 г.).

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Личное участие автора**

Автором самостоятельно разработан план исследования, определены базы и объекты исследования, проведен поиск литературы по заданной тематике. Непосредственно автором выполнены прерывания беременности, с последующим динамическим диспансерным наблюдением в циклах контрацепции после аборта. Соискатель занимался формированием основной идеи, цели и задач диссертационной работы, разработкой гипотезы научного исследования и дизайна исследования, определением методик научного исследования, которые проводились совместно с научным руководителем профессором кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России д.м.н., Татьяной Петровной Шевлюковой. Обзор литературы по изучаемой теме проведен лично соискателем. Доля личного участия автора составляет 90%.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста, включая 22 таблицы и 8 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список содержит 140 источников, из них 82 отечественных и 58 иностранных публикаций.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология. Полученные результаты соответствуют пунктам 1, 3, 4, 5 области исследования по специальности «акушерство и гинекология».

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (номер государственное регистрации 01201031732). Основными клиническими базами для проведения исследования были Университетская многопрофильная клиника ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 1», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 5», ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» в период исследования с 2014 года по 2018 год.

На основании анализа представленной документации, а также оценки квалификации исследователя и возможностей клинических баз для проведения исследования, Этический комитет ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России принял положительное решение относительно возможности проведения данного клинического исследования (протокол № 88 от 23 декабря 2019 г.). Каждая пациентка дала свое информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста (18-40 лет); нежеланная маточная беременность (для основных групп) (срок гестации до 63 дней аменореи); подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: эктопическая беременность (для основных групп); наличие любых противопоказаний для медикаментозного или хирургического аборта; тяжелая сопутствующая соматическая и инфекционная патология в любой стадии (серьезные пороки развития, эндокринные заболевания, гормонально-зависимые опухоли, ВИЧ-инфекция, активный туберкулез любой локализации, бронхиальная астма и др.); развитие острого или декомпенсация любого хронического заболевания с высоким экспертным риском потенциального влияния на результаты исследования; период лактации; любые осложнения, возникшие при выполнении прерывания беременности; пациенты, с резус-отрицательной принадлежностью крови.

Исследование проводилось в два этапа, дизайн исследования представлен на рисунке 1.

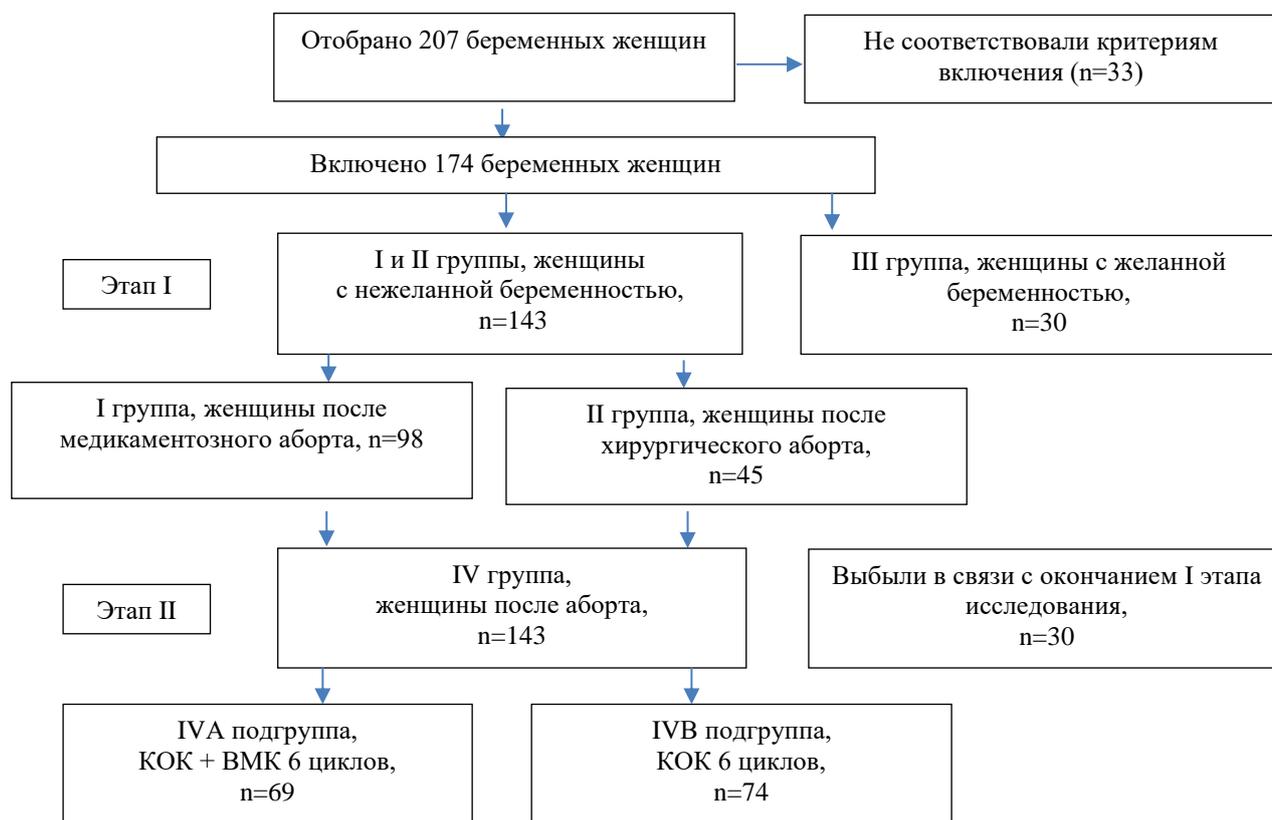


Рисунок 1 – Дизайн исследования и распределение пациенток в группы

На первом этапе согласно сформированному протоколу исследования в исследование включены 173 беременные женщины, которые были разделены на группы: I (основная), n=98 (56,6%) – женщины, обратившиеся в медицинскую организацию для прерывания нежеланной беременности в сроке гестации до 9 недель (до 63 дней аменореи). Данной группе пациенток, выполнялось медикаментозное прерывание беременности лекарственным препаратом

мифепристон 200 мг однократно внутрь с последующим (через 36-48 часов) приемом препарата мизопропростол 800 мкг однократно под язык. II (основная), n=45 (26,0%) – женщины, обратившиеся в медицинскую организацию для прерывания нежеланной беременности, в сроке до 9 недель (до 63 дней аменореи). Данной группе пациенток, выполнялся хирургический аборт (вакуум-аспирация полости матки) с помощью аппарата Armed 7a-23d и одноразовых канюль Кармана. Распределение пациенток в I и II группы выполнялась на основании предпочтений пациенток после информирования их о преимуществах и недостатках каждого метода. III (контроль), n=30 (17,4%) – женщины с желанной маточной беременностью в сроках гестации до 9 недель, обратившиеся для диспансерного наблюдения по беременности.

На втором этапе согласно сформированному протоколу исследования включены 143 небеременные женщины после медикаментозного или хирургического аборта, которые выбрали гормональную контрацепцию (комбинированные оральные контрацептивы – КОК), составившие IV группу. Рандомизация на подгруппы выполнялась методом случайного распределения участников с помощью компьютерной программы генерации случайных чисел и вероятностью попадания в группы равной 1:1, т. е. с вероятностью 50%. IVA (опытная), n=75 – женщины, которые в первые сутки после медикаментозного или хирургического прерывания беременности начинали принимать КОК и витаминно-минеральный комплекс (ВМК) в составе 11 витаминов и 9 минералов с антиоксидантами, метионином и липоевой кислотой на протяжении 6 циклов. IVB (сравнения), n=68 – женщины, которые в первые сутки после медикаментозного или хирургического прерывания беременности начинали принимать КОК на протяжении 6 циклов (без использования витаминно-минерального комплекса).

Медикаментозный и хирургический аборт проводился в амбулаторных и стационарных условиях соответственно, с соблюдением всех норм действующего на территории РФ законодательства. При первом обращении пациентки к акушеру-гинекологу проводилась беседа о целесообразности сохранения беременности. А далее пациентка направлялась в центр медико-психологической поддержки для консультации психологом.

Все обследуемые I группы были информированы о необходимости обязательного прерывания беременности иным способом в случае, если на 10-14-й день эффект от применения лекарственных препаратов отсутствовал (неполный аборт или пролонгированная беременность).

Пациентке сообщалось о возможном быстром восстановлении фертильности (через 14 дней после выполнения аборта), а также проводилось консультирование по выбору планового метода контрацепции.

**Методы обследования.** Проводились общеклинические лабораторные исследования, предусмотренные Приказом МЗ РФ № 1130н перед выполнением прерывания беременности (определение группы крови и резус фактора, микроскопия мазков отделяемого из влагалища). Для определения срока беременности, наличия в полости матки плодного яйца, размеров матки

использовалось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза трансвагинальным датчиком (аппарат LOGIQP5/LOGIQP6 General Electric, Германия; датчик GCAB27). УЗИ выполняли во время первого посещения и через 14 дней после медикаментозного и хирургического прерывания беременности. Для оценки уровня стресса использован тест Ю.В. Щербатых, содержащий информацию о признаках стресса, разделенных на 4 группы – интеллектуальные, поведенческие, эмоциональные и физиологические. Специальное лабораторное исследование выполняли: в I и II группах до выполнения аборта и через 24 часа после приема лекарственных препаратов (мизопростол) или после хирургического вмешательства; в III группе однократно, при взятии на диспансерный учет по беременности; в IV группе на 20-22 день приема КОК в 1, 3 и 6 циклах. Методы оценки перекисного окисления липидов включали определение липидпероксидов в гептановой и изопропанольной фазе. Замер оптических плотностей первичных и вторичных продуктов процессов ПОЛ производили на спектрофотометре (аппарат – СФ-2000-02, однолучевая оптическая схема, монохроматор в форме, абберационно-скорректированной вогнутой нарезной решетки, Россия). Методы оценки антиоксидантной защиты включали определение уровней глутатион-S-трансферазы и малонового диальдегида, уровней витаминов А и Е. Активность глутатион-S-трансферазы (в мкмоль/мл/мин) и супероксиддисмутазы (СОД) изучали с помощью определения спектральных коэффициентов направленного пропускания жидких прозрачных образцов эритроцитов венозной крови в реакции восстановления нитросинего тетразолия (в % торможения) спектрофотометрическим методом (аппарат — СФ-2000-02, однолучевая оптическая схема, монохроматор в форме абберационно-скорректированной вогнутой нарезной решетки, Россия). Содержание в плазме витаминов А и Е (мкг/мл) определяли флуорометрическим методом, рабочий спектральный диапазон 250-900 нм (аппарат Флюорат-02-3М, Россия).

**Методы статистического анализа.** Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0. с использованием методов вариационной статистики.

Проверка гипотезы о нормальности распределения значений полученных параметров проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилка. В связи с преимущественно нормальным распределением переменных все статистические расчеты проводились с использованием параметрических методов.

Количественные результаты представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ) исследуемых параметров и среднее квадратичное отклонение ( $\pm SD$ ).

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число ( $n$ ) и относительную величину (%).

Статистическую значимость различий сравниваемых показателей между изучаемыми группами оценивали по непарному двухвыборочному  $t$ -критерию Стьюдента. Оценка статистической значимости различий между фактическими и теоретически ожидаемыми данными (нулевая гипотеза о равенстве ожидаемых

частот при пропорциональном распределении наблюдаемых по количеству возможных вариантов) с помощью построения четырехпольных таблиц. В качестве расчетного показателя брался хи-квадрат ( $\chi^2$ ), если полученные значения в каждой из ячеек четырехпольных таблиц были не менее 10, или хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимает значение от 5 до 9. Статистическую значимость динамических показателей определяли при помощи t-критерия Стьюдента для зависимых групп.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в диссертационном исследовании принимался равным 0,05 и ниже.

Корреляционная взаимосвязь количественных признаков устанавливалась при помощи расчета коэффициента корреляции Пирсона с интерпретацией полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker.

Ассоциацию уровня МДА в сыворотке крови после прерывания беременности и вероятности развития побочных реакций при приеме КОК оценивали путем построения простой бинарной логит-регрессионной модели в модуле «Нелинейное оценивание».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В исследовании приняли участие 173 пациентки репродуктивного возраста (18-40 лет), которые для решения поставленной задачи были разделены на 3 группы. Проведенный анализ социально-демографических и клиничко-anamnestических характеристик женщин, показал их сопоставимость.

При оценке психологического состояния пациенток с использованием теста на определение уровня стресса Ю.В. Щербатых, выявлено, что у пациенток I и II групп произошло статистически значимое изменение психоэмоционального состояния в связи с нежеланной беременностью, а именно в половине наблюдений определен умеренный уровень стресса – у 54,1 и 48,9% соответственно ( $p=0,69$ ), высокий уровень стресса определялся у 26,5% и 35,6% пациенток I и II группы соответственно ( $p=0,37$ ), тогда как у пациенток III группы у большинства (96,6%, 29/30) наблюдался нормальный уровень психоэмоционального состояния ( $p<0,001$ ). То есть, в целом повышенный уровень стресса наблюдался перед медикаментозным абортом у 80,6% (79/98) пациенток и перед хирургическим – у 84,5% (38/45),  $p=0,75$ .

При оценке процессов, характеризующих оксидативный стресс – липидпероксидации и антиоксидантной системы – выявлена активация процессов ПОЛ, существенно более выраженная при нежеланной беременности по сравнению с желанной: повышение уровня малонового диальдегида (+22%,  $p<0,001$ ), диеновых конъюгат в гептановой фазе (+38,7%,  $p<0,001$ ), суммы сопряженных триенов и кетодиенов в гептановой фазе (+25,0%  $p<0,001$ ), шиффовых оснований в гептановой фазе (+100,0%,  $p<0,001$ ). То есть, нежеланная

беременность статически значимо сопровождается увеличением оксидативного стресса, по сравнению с женщинами с желанной беременностью. При этом и уровень витаминов-антиоксидантов, и уровень ферментных систем антиоксидантной системы оказался сопоставимым по сравнению с женщинами с желанной беременностью, то есть, увеличения антиоксидантных факторов, уравнивающих процессы перекисидации не произошло.

Среди основных причинных факторов подобных изменений можно выделить два наиболее очевидных процесса – беременность и психоэмоциональное состояние женщины, принявшей решение о ее прерывании. После зачатия в организме женщины, с одной стороны, происходят физиологические процессы перестройки жизнедеятельности во многих органах и тканях, прежде всего в эндокринной, кроветворной, иммунной системах, биохимических реакциях гемостаза и гормоногенеза, а с другой стороны – активизируются различные процессы, фактически моделирующие ситуацию борьбы организма с чужеродным агентом, по примеру аллергенов, микроорганизмов и инородных элементов.

При оценке частоты побочных эффектов и осложнений аборта выявлено, что в группе пациенток, которым был выполнен медикаментозный аборт, в 46,9% (46/98) наблюдений побочных эффектов не было, в группе хирургического аборта таких пациенток было 33,3% (15/45,  $p=0,18$ ). Средняя длительность кровотечения составила  $12,7 \pm 3,05$  и  $8,3 \pm 2,8$  дней соответственно ( $p < 0,001$ ). Чаще всего встречались такие побочные эффекты, как интенсивные боли внизу живота (31,6 и 44,4%, соответственно,  $p=0,14$ ) требующие применения обезболивающих препаратов; обильные кровянистые выделения (9,2 и 13,3%,  $p=0,65$ ) – была рекомендована гемостатическая терапия, с использованием утеротонических препаратов; диспепсические расстройства в виде диареи после приема мизопростол (7,14%) – медикаментозной терапии не требовали, купировались самостоятельно; озноб и повышение температуры тела (4,1 и 6,6%,  $p=0,30$ ); тошнота, рвота (3,1 и 2,2%,  $p=0,79$ ) – с целью профилактики всем пациенткам была рекомендована 1 таблетка лекарственного препарата метоклопрамид.

В 82,7% (81/98) случаев, медикаментозное прерывание беременности было выполнено без осложнений. Этот показатель составил 82,2% (37/45,  $p=0,86$ ) наблюдений при хирургическом прерывании беременности. Случаев прогрессирования беременности в обеих группах выявлено не было. Из значимых осложнений отмечены кровотечение в 9% (9/96) и 13,3% (6/45) наблюдений соответственно ( $p=0,65$ ), неполный аборт и гематометра, потребовавшие инструментальной ревизии полости матки, в группе медикаментозного аборта суммарно 6,1% (6/98). Воспалительные осложнения в виде метроэндометрита преобладали в группе хирургического аборта (4,4%, 2/45), но без статистически значимой разницы по сравнению с медикаментозным (1,1%, 1/98,  $p=0,49$ ).

Хорошую переносимость медикаментозного прерывания беременности отметили 79,6% (78/98) пациенток, удовлетворительную 20,4% (20/98). Соответствующие показатели переносимости хирургического прерывания беременности отметили 88,9% (40/45,  $p=0,26$ ) и 11,1% (5/45,  $p=0,26$ ) пациенток.

После прерывания беременности повторно, был оценен уровень психоэмоционального состояния. Выявлено увеличение доли пациенток в I группе с нормальным уровнем стресса с 19,4 до 37,7% ( $p=0,007$ ), с умеренным – с 54,1 до 61,2% ( $p=0,39$ ) и снижение высокого – с 26,5 до 1,1% обследуемых ( $p<0,001$ ), во II группе наблюдалась обратная тенденция с существенным увеличением доли пациенток с высоким уровнем стресса с 35,6 до 93,4% ( $p<0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о фиксации и, даже, усилении психоэмоционального напряжения у пациенток, перенесших хирургическое вмешательство, которое, по-видимому, является психотравмирующим фактором.

После аборта наблюдались статистически значимые изменения в концентрациях свободных радикалов различающиеся при медикаментозном и хирургическом прерывании беременности – в I группе статистически значимо были повышены только два показателя ПОЛ по сравнению с исходными: МДА (+11,0%,  $p<0,01$ ) и сумма кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой и изопропанольной фазах (+20,0%,  $p<0,001$ ), тогда как во II – пять показателей были выше исходных ( $p<0,001$ ). При этом во II по отношению к I группе сумма диеновых конъюгатов в гептановой и изопропанольной фазах была выше на 23,5% ( $p<0,001$ ) и на 12,7% ( $p=0,049$ ) соответственно. Уровни малонового диальдегида (+11,2,  $p=0,40$ ), шиффовые основания в изопропанольной фазе (+10,0%,  $p=0,52$ ) были выше во II группе по отношению к I, но разница была статистически незначимой (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей процессов перекисного окисления липидов у женщин после аборта,  $M\pm SD$

Показатель, ед. измерения	I+II группа, n=143 исходно, до аборта	I группа, n=98	II группа, n=45	$\Delta$ I+II по отношению к I группе, % (p)	$\Delta$ I+II по отношению к II группе, % (p)	$\Delta$ I по отношению к II, % группе (p)
МДА	131,5 $\pm$ 12,1	144,0 $\pm$ 25,3	160,1 $\pm$ 27,9	+11,0 ( $<0,01$ )	+21,0 ( $<0,001$ )	+11,2 (0,40)
ИДС гептан	0,15 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,08	+0,0 (0,70)	+0,0 (0,69)	+0,0 (0,70)
ДК гептан	0,43 $\pm$ 0,08	0,51 $\pm$ 0,12	0,63 $\pm$ 0,20	+16,3 (0,048)	+46,5 ( $<0,001$ )	+23,5 ( $<0,001$ )
СТ+КД гептан	0,25 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,05	+20,0 ( $<0,001$ )	+24,0 ( $<0,001$ )	+3,3 (0,59)
ШО гептан	0,04 $\pm$ 0,006	0,04 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,007	+0,0 (0,65)	+0,0 (0,68)	+0,0 (0,70)
ИДС ип.	1,17 $\pm$ 0,25	1,25 $\pm$ 0,15	1,24 $\pm$ 0,15	+6,8 (0,58)	+6,0 (0,65)	-0,8 (0,94)

## Продолжение таблицы 1

Показатель, ед. измерения	I+II группа, n=143 исходно, до аборта	I группа, n=98	II группа, n=45	$\Delta$ I+II по отношению к I группе, % (p)	$\Delta$ I+II по отношению к II группе, % (p)	$\Delta$ I по отношению к II, % группе (p)
ДК ип.	0,51±0,07	0,55±0,04	0,62±0,08	+7,8 (0,54)	+21,6 (0,016)	+12,7 (0,049)
СТ+КД ип.	0,30±0,03	0,31±0,09	0,29±0,09	+3,3 (0,75)	-3,3 (0,75)	-6,4 (0,54)
ШО ип.	0,18±0,04	0,20±0,09	0,22±0,07	+11,1 (0,38)	+22,2 ( $<0,001$ )	+10,0 (0,52)

Примечание – единицы измерения МДА – нмоль/л, остальные показатели – ед. опт. плотн. МДА – малоновый диальдегид, ИДС гептан и ИДС ип. – вещества с изолированными двойными в гептановой и изопропанольной фазах; ДК гептан и ДК ип. – диеновые конъюгаты в гептановой и изопропанольной фазах; СТ+КД гептан и СТ+КД ип. – сумма кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой и изопропанольной фазах; ШО гептан и ШО ип. – шиффовые основания в гептановой и изопропанольной фазах.

В обеих сравниваемых группах концентрация глутатион-S-трансферазы статистически значимо снизилась (-12,4%,  $p=0,05$  и -11,9%,  $p=0,05$  соответственно). Аналогичные изменения динамически были установлены и для уровня супероксиддисмутазы, но только в отношении II группы (-10,6%,  $p=0,05$ ). Уровни витаминов Е и А после аборта остались неизменными в обеих группах (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика показателей состояния антиоксидантной защиты у женщин после аборта,  $M \pm SD$

Показатель, ед. измерения	I+II группа, n=143 до аборта	I группа, n=98	II группа, n=45	$\Delta$ I+II по отношению к I группе, % (p)	$\Delta$ I+II по отношению к II группе, % (p)	$\Delta$ I по отношению к II группе, % (p)
Супероксид- дисмутаза, % торможения	41,3±5,23	37,9±3,05	37,1±4,32	-8,2 (0,59)	-10,6 (0,05)	-2,1 (0,82)
Глутатион-S- трансфераза, мкмоль/мл/мин	542,7±3,1	480,0±42,1	479,0±42,3	-12,4 (0,05)	-11,9 (0,05)	-11,7 (0,05)
Витамин Е, мкг/мл	8,42±0,29	8,43±0,07	8,40±0,17	-0,0 (0,75)	-0,0 (0,71)	-0,0 (0,72)
Витамин А, мкг/мл	0,85±0,13	0,83±0,01	0,84±0,09	-0,0 (0,71)	-0,0 (0,71)	-0,0 (0,70)

То есть, после выполнения аборта наблюдалась активация ПОЛ и снижение уровня ферментов антиоксидантной защиты, выраженные в значительно большей степени при хирургическом прерывании беременности, чем при медикаментозном.

Таким образом, у пациенток, обратившихся для прерывания нежеланной беременности, в сравнении с пациентками с желанной беременностью на фоне психоэмоционального стресса инициируются процессы перекисного окисления липидов и снижается активность антиоксидантной системы в эритроцитах и плазме крови. В результате прерывания беременности у пациенток прогрессируют процессы окислительного стресса, причем в большей степени при хирургическом аборте по сравнению с медикаментозным.

Вторая часть исследования была посвящена изучению и проведению сравнительной оценки клинической переносимости, частоты побочных эффектов, эффективности постабортной контрацепции, показателей окислительного стресса у женщин, использующих после аборта гормональную контрацепцию.

Контрацептивная эффективность в изучаемых группах составила 100% за период наблюдения. При оценке субъективной переносимости гормональной контрацепции отмечено, что 85,3% (58/68) женщин оценивали переносимость как хорошую, в то время как пациентки, использующие ВМК с антиоксидантами, отмечали хорошую переносимость в 93,3% (70/75) случаев к первому циклу ( $p=0,20$ ). К 6 циклу эти показатели составляли 88,2% (60/68) и 98,7% (74/75) соответственно ( $p=0,03$ ).

В ходе комплексной оценки переносимости гормональной контрацепции нами были оценены побочные эффекты. Общая их частота составила 22,7% (17/75) против 79,4% (54/68) в соответствующих группах ( $<0,001$ ) в первом цикле приема КОК. Так, наиболее часто встречающимися в IVA и IVB группах пациенток, в первом цикле были: тошнота (8 против 19,1% соответственно,  $p=0,09$ ), лабильность настроения (5,3 против 19,1%,  $p=0,02$ ), сухость влагалища (4,0 против 16,2%,  $p=0,03$ ), мастодиния (2,7 против 13,2%,  $p=0,04$ ), увеличение аппетита (2,7 против 11,8%,  $p=0,07$ ). 7,3% (5/68) пациенток IVB группы отказались от использования гормональной контрацепции в первый месяц использования. Данные представлены на рисунке 2.

К концу третьего менструального цикла, общая частота побочных эффектов в IVA группе имела тенденцию к снижению с 22,7 до 13,3% (10/75,  $p=0,20$ ), однако от дальнейшего использования КОК отказались 2,7% (2/75) пациенток. В группе IVB частота побочных эффектов увеличилась с 79,4 до 87,3% (55/63,  $p=0,33$ ) со статистически значимым повышением частоты побочных эффектов по всем показателям кроме сухости влагалища по сравнению с первым циклом, и еще 12,7% (8/63) пациенток отказались от выбранного метода контрацепции.

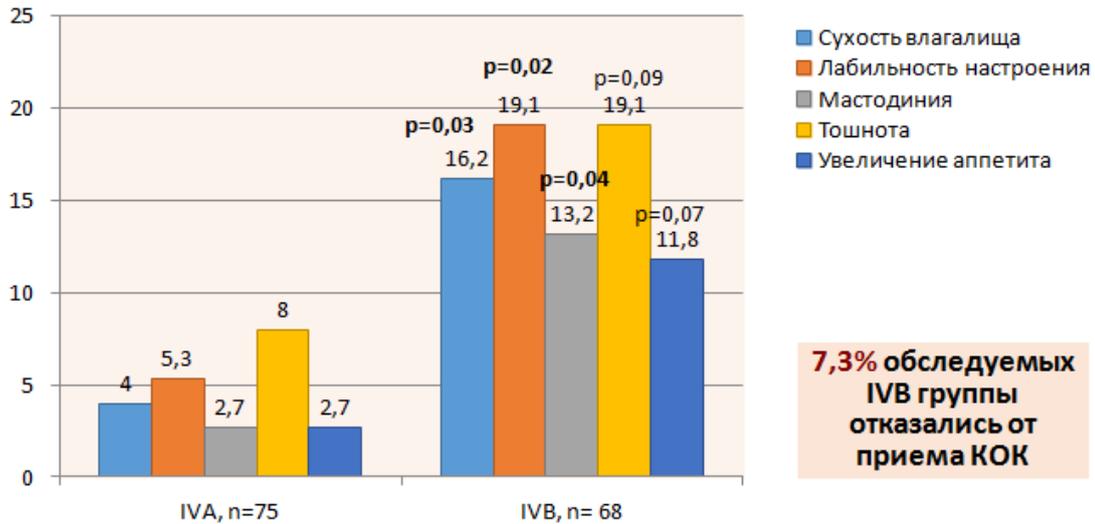


Рисунок 2 – побочные эффекты у пациенток на фоне приема КОК (%), цикл 1

К концу шестого менструального цикла, общая частота побочных эффектов в IVA статистически значимо снизилась с 22,7% (17/75) до 5,5% (4/73,  $p=0,006$ ). В группе IVB частота побочных эффектов имела тенденцию к снижению с 79,4% (54/68) до 58,2% (32/55,  $p=0,02$ ). Уменьшение частоты побочных эффектов в IVB группе вероятно связано с адаптивными механизмами, однако значительно увеличилось количество пациентов отказавшихся от использования КОК – 27,3% ( $p<0,001$ ). Наиболее часто встречающимися побочными эффектами в этот период были: лабильность настроения (2,7 против 21,8% соответственно,  $p=0,002$ ), сухость влагалища (1,4 против 14,5%,  $p=0,01$ ), мастодиния (1,4 против 11,0% соответственно,  $p=0,05$ ). Данные представлены на рисунке 3.

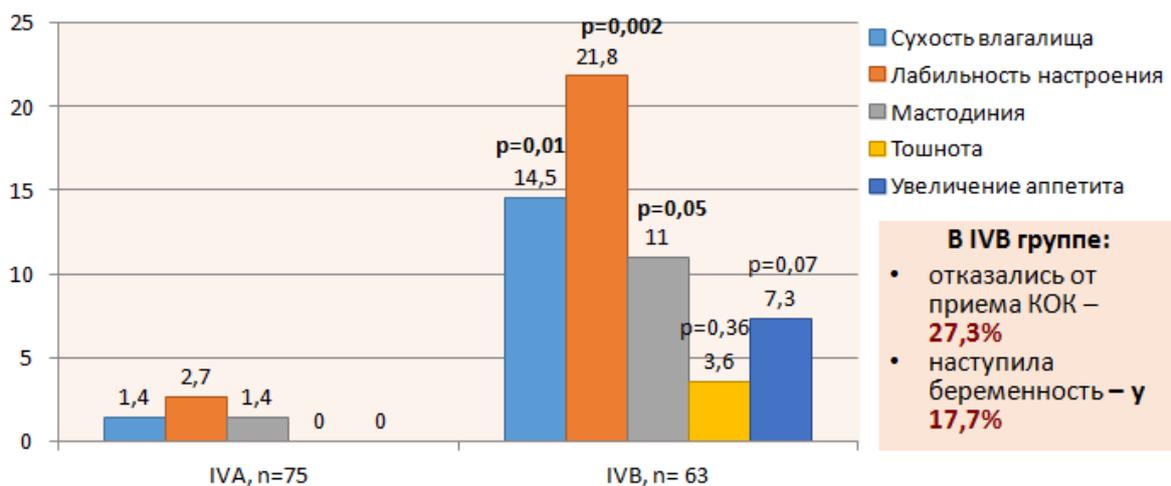


Рисунок 3 – Побочные эффекты у пациенток на фоне приема КОК (%), цикл 6

Таким образом, встает вопрос об увеличении приверженности к постабортной контрацепции, который можно решить путем уменьшения дискомфорта и частоты побочных эффектов при приеме КОК в первые циклы и естественной адаптации к измененному гормональному фону.

Сопоставляя динамику развития побочных эффектов, нами были отмечены положительные эффекты ВМК, как по данным клинической картины, так и лабораторных исследований.

При изучении липидпероксидации на фоне гормональной контрацепции в первом цикле использования установлены значительно меньшие уровни веществ с изолированными двойными связями (-21,4%,  $p=0,002$ ), диеновых конъюгат (-11,1%,  $p=0,07$ ), суммы триенов и кетодиенов (-6,6%,  $p=0,14$ ) в гептановой фазе; суммы триенов и кетодиенов (-6,7%,  $p=0,64$ ), шиффовых оснований (-5,0%,  $p=0,64$ ) в изопропанольной фазе в IVA группе относительно IVB группы.

К концу третьего цикла приема КОК и ВМК у пациенток IVA группы наблюдалось статистически значимо меньшие уровни малонового диальдегида (-18,6%,  $p<0,001$ ); веществ с изолированными двойными связями (-21,4%,  $p<0,001$ ), диеновых конъюгат (-23,0%,  $p<0,001$ ), шиффовых оснований (-33,3%,  $p<0,001$ ) в гептановой фазе; диеновых конъюгат (-12,0%,  $p<0,001$ ), суммы триенов и кетодиенов (-10,3%,  $p<0,001$ ) в изопропанольной фазе по сравнению с группой IVB.

После шестого цикла также прослеживался схожий тренд для всех продуктов ПОЛ в IVA группе: более низкий уровень малонового диальдегида (-31,6%,  $p<0,001$ ); диеновых конъюгат (-50,0%,  $p<0,001$ ), шиффовых оснований (-33,3%,  $p<0,001$ ) в гептановой фазе; диеновых конъюгат (-27,4%,  $p<0,001$ ), суммы триенов и кетодиенов (-39,1%,  $p<0,001$ ) в изопропанольной фазе по сравнению с группой IVB (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика показателей процессов липидпероксидации у пациенток IVA и IVB групп, 6 цикл,  $M\pm SD$

Показатель	Реф. значения	IVA, n=73	IVB, n=55	$\Delta$ IVA / IVB, % (p)
МДА	101	133,4 $\pm$ 11,3*	175,6 $\pm$ 16,8*	-31,6 (<0,001)
ИДС гептан	0,15	0,14 $\pm$ 0,09	0,18 $\pm$ 0,05	-28,6 (<0,001)
ДК гептан	0,3	0,48 $\pm$ 0,08*	0,72 $\pm$ 0,09*	-50,0 (<0,001)
СТ+КД гептан	0,2	0,27 $\pm$ 0,04*	0,34 $\pm$ 0,07	-25 (<0,001)
ШО гептан	0,02	0,04 $\pm$ 0,003	0,06 $\pm$ 0,003*	-33,3 (<0,001)
ИДС ип.	1,12	1,20 $\pm$ 0,11	1,25 $\pm$ 0,09*	-4,1 (<0,001)
ДК ип.	0,47	0,51 $\pm$ 0,04*	0,65 $\pm$ 0,04	-27,4 (<0,001)
СТ+КД ип.	0,29	0,23 $\pm$ 0,07	0,32 $\pm$ 0,08	-39,1 (<0,001)
ШО ип.	0,14	0,19 $\pm$ 0,05	0,19 $\pm$ 0,09	0 (0,78)

Примечание – единицы измерения МДА – нмоль/л, остальные показатели – опт. плотн. МДА – малоновый диальдегид, ИДС гептан и ИДС ип. – вещества с изолированными двойными в гептановой и изопропанольной фазах; ДК гептан и ДК ип. – диеновые конъюгаты в гептановой и изопропанольной фазах; СТ+КД гептан и СТ+КД ип. – сумма кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой и изопропанольной фазах; ШО гептан и ШО ип. – шиффовы основания в гептановой и изопропанольной фазах; \*разница статистически значима ( $p<0,001$ ) между циклами 1 и 6.

При изучении антиоксидантной системы к концу первого цикла использования гормональной контрацепции, выявлены статистически значимо более высокие уровни супероксиддисмутазы (+5,4%,  $p=0,68$ ), глутатион-S-

трансферазы (+4,0%,  $p=0,71$ ) в IVA группе относительно IVB группе. К концу третьего цикла наблюдались более высокие уровни супероксиддисмутазы (+10,0%,  $p<0,001$ ). После шестого цикла данные изменения носили еще более выраженный характер: уровень супероксиддисмутазы (+10,3%,  $p=0,02$ ), глутатион-S-трансферазы (+8,7%,  $p=0,05$ ), витамин E (+1,2%,  $p=0,83$ ), витамин A (+4,7%,  $p=0,78$ ) соответственно (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика показателей антиоксидантной защиты у пациенток IVA и IVB групп, 6 цикл,  $M\pm SD$

Показатель	Реф. значения и ед. измерения	IVA	IVB	$\Delta$ IVA / IVB, % (p)
6 цикл (IVA n=75; IVB n=55)				
СОД	41% торможения	42,7 $\pm$ 2,23**	38,3 $\pm$ 1,07	+10,3 (0,02)
Глутатион-S-трансфераза	552,0 мкмоль/мл в мин	560,4 $\pm$ 31,5**	511,7 $\pm$ 31,8	+8,7 (0,05)
Витамин E	8,5 мкг/мл	8,52 $\pm$ 0,07**	8,42 $\pm$ 0,08	+1,2 (0,83)
Витамин A	0,83 мкг/мл	0,85 $\pm$ 0,04**	0,81 $\pm$ 0,05	+4,7 (0,78)
Примечание – СОД – супероксид-дисмутаза; Глутатион-S-трансфераза; * – разница статистически значима ( $p<0,001$ ) между циклами 1 и 3, ** – разница статистически значима ( $p<0,001$ ) между циклами 1 и 6.				

Таким образом, применение ВМК, содержащих антиоксиданты, совместно с гормональной контрацепцией приводит к выраженному протективному действию – снижению активности процессов ПОЛ, повышению антиоксидантного потенциала плазмы крови, снижению частоты побочных эффектов при приеме КОК и повышению приверженности к гормональной контрацепции после аборта.

Для анализа возможности прогнозирования вероятного развития побочных реакций при приеме КОК, построена простая бинарная логит-регрессионная модель, которая подтвердила искомую зависимость относительно уровня МДА (таблица 5).

Таблица 5 – Простая логит-регрессионная модель, описывающая взаимосвязь уровня малонового диальдегида в сыворотке крови и вероятность развития побочных реакций при приеме комбинированных оральных контрацептивов

Переменная	Коэфф. $\beta$	SEM	$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
Свободный член	0,84	1,69	–	–	–	–
Уровень МДА	0,031	0,009	13,6	$<0,001$	2,85	1,32 - 6,15
Примечание – свободный член – значение зависимой переменной, когда $x=0$ ; МДА – малоновый диальдегид; коэфф. $\beta$ (стандартизованный коэффициент бета) – статистический коэффициент регрессии, который характеризует движение отдельного показателя относительно всей совокупности показателей в целом; SEM – стандартная ошибка среднего; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.						

В этой модели количественным признаком выступал уровень МДА в сыворотке крови после прерывания беременности, а качественной дихотомической переменной отклика – развитие побочных реакций при приеме КОК.

Согласно этой модели, с вероятностью более 0,5 (т.е. более 50%) у женщины, принимающей КОК, будет по крайней мере одна из возможных побочных реакций, если уровень МДА в сыворотке крови после прерывания беременности будет более 168 нмоль/л, что на 60% выше референсного значения ( $\chi^2=13,6$ ;  $p<0,001$ ; предсказательная ценность 66,4%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение витаминно-минерального комплекса с антиоксидантами после аборта и в первые месяцы использования гормональных контрацептивов сопровождается нормализацией концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, а также уровня активности неферментного и ферментного звеньев антиоксидантной системы, что способствует снижению частоты побочных эффектов при приеме КОК и повышает приверженность к ним.

Таким образом, в результате проведенного научного исследования разработаны мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи женщинам при нежеланной беременности и постабортной контрацепции.

Полученные результаты ранее в литературе не освещались и отражают научную новизну настоящего исследования.

Перспективами дальнейшей разработки темы являются изучение процессов липидпероксидации и антиоксидантной защиты на фоне неразвивающейся беременности и ее прерывании, разработка мероприятий в постабортном периоде с учетом выявленных изменений.

## ВЫВОДЫ

1. При нежеланной беременности наблюдается умеренно повышенный и высокий уровень психоэмоционального стресса у 80,6% женщин перед медикаментозным абортom и у 84,5% – пред хирургическим ( $p=0,75$ ) в отличие от женщин с желанной беременностью, у которых в большинстве наблюдений (96,6%) отмечается нормальное психоэмоциональное состояние ( $p<0,001$ ).

2. Нежеланная беременность статически значимо сопровождается увеличением оксидативного стресса, по сравнению с женщинами с желанной беременностью и характеризуется повышением уровня малонового диальдегида (+22%,  $p<0,001$ ), диеновых конъюгат в гептановой фазе (+38,7%,  $p<0,001$ ), суммы сопряженных триенов и кетодиенов в гептановой фазе (+25,0%  $p<0,001$ ), шиффовых оснований в гептановой фазе (+100,0%,  $p<0,001$ ).

3. После хирургического аборта наблюдается существенное увеличение доли пациенток с высоким уровнем психологического стресса с 35,6 до 93,4% ( $p<0,001$ ), после медикаментозного – снижение с 26,5 до 1,1% ( $p<0,001$ ). После

выполнения аборта наблюдается активация перекисного окисления липидов, показатели которого выражены в большей степени при хирургическом прерывании беременности, чем при медикаментозном – малонового диальдегида (+11,2%,  $p=0,04$ ); диеновых конъюгатов в гептановой (+23,5%,  $p<0,001$ ) и изопропанольной фазах (+12,7%,  $p=0,049$ ), а также снижение уровня фермента антиоксидантной защиты глутатион-S-трансферазы (-11,7%,  $p=0,05$ ).

4. Начало приема комбинированных оральных контрацептивов на фоне нарушений в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты приводит к возникновению побочных эффектов в 87,3% наблюдений к 3-му циклу, что является причиной отказа от их использования в 47,3% случаев к 6-му циклу и наступления повторной нежелательной беременности среди них в 17,7%. Уровень МДА в сыворотке крови превышающий на 60% референсное значение (более 168 нмоль/л) после прерывания беременности может служить предиктором развития побочных эффектов при приеме гормонального контрацептива (предсказательная ценность 66,4%).

5. Использование витаминно-минерального комплекса, в состав которого входят продукты с антиоксидантным действием, приводит к выраженному протективному эффекту – снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению антиоксидантного потенциала плазмы крови, снижению частоты побочных эффектов при приеме гормональных контрацептивов (с 22,7 до 5,5% к 6-му циклу,  $p=0,006$ ) и незначительному числу отказов от них (2,7%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При нежеланной беременности следует отдавать предпочтение медикаментозному методу прерывания беременности.

2. Консультирование по вопросу постабортной контрацепции следует проводить до начала процедуры прерывания беременности для выбора планового метода контрацепции и его раннего начала использования.

3. При выборе пациенткой гормонального метода для постабортной контрацепции следует рекомендовать его использование с первого дня после аборта с одновременным приемом витаминно-минерального комплекса, содержащего антиоксиданты (витамины А, С и Е, селен, цинк, липоевая кислота) на протяжении 6 месяцев для снижения частоты побочных эффектов и повышения приверженности к выбранному методу.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Изменения в системе гемостаза у женщин репродуктивного возраста после применения антипрогестинов с целью прерывания маточной беременности на ранних сроках / А.В. Аксентьева, Н.Н. Буслаева, Н.С. Плотников, Е.А. Иванова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 76-77.**

2. Аксентьева, А.В. Изменения гемостазиологического гомеостаза на фоне фармакологического прерывания маточной беременности на ранних сроках / А.В. Аксентьева, И.А. Карпова, Е.А. Спирина // Университетская медицина Урала. – 2015. – Т. 1, № 2-3. – С. 5-7.
3. Особенности состояния системы гемостаза при медикаментозном прерывании беременности на ранних сроках / Е.А. Спирина, Н.Н. Буслаева, А.В. Аксентьева, Н.С. Плотников, Н.В. Григорьева // Материалы 50-й юбилейной Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (г. Тюмень, 4-8 апреля 2016 года). – Тюмень, 2016. – С. 21-22.
4. Спирина, Е.А. Клинико-анамнестическая характеристика женщин, прервавших регрессирующую беременность в первом триместре медикаментозным способом / Е.А. Спирина, Н.В. Григорьева, А.В. Харлапанова // Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (г. Тюмень, 4-8 апреля 2016 года). – Тюмень, 2016. – С. 20-22.
5. Григорьева, Н.В. Коагуляционные сдвиги при фармакологическом прерывании неразвивающейся беременности раннего срока / Н.В. Григорьева, Е.А. Спирина, А.В. Аксентьева // Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (г. Тюмень, 4-8 апреля 2016 года). – Тюмень, 2016. – С. 13-16.
6. Гемостатические сдвиги в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза на фоне медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках / Н.Н. Буслаева, Н.С. Плотников, Н.В. Григорьева, Е.А. Спирина, А.В. Аксентьева, О.А. Арабаджи // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых в рамках «Дней молодежной медицинской науки», посвященной 70-летию Студенческого научного общества имени Ф. М. Лазаренко Оренбургского государственного медицинского университета (г. Оренбург, 5 мая 2016 года). - Оренбург, 2016. – С.192.
7. Медико-биологический портрет женщин, прервавших регрессирующую беременность в первом триместре медикаментозным способом / В.А. Полякова, И.А. Карпова, Е.А. Спирина, Н.А. Максимова, А.Л. Сычева, А.В. Хойрыш, Н.С. Лосева // Университетская медицина Урала. – 2016. – №1 (4). – С. 72-75.
8. Спирина, Е.А. Социально-биологические особенности женщин, прервавших регрессирующую беременность в первом триместре фармакологическим способом / Е.А. Спирина, М.Г. Галушко // Материалы Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Новые технологии – нефтегазовому региону» (г. Тюмень, 16-20 мая 2016 года). - Тюмень, 2016. – С. 143-145.

9. Спирина, Е.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у женщин на фоне медикаментозного прерывания беременности в первом триместре / И.А. Карпова, Н.В. Григорьева, В.А. Платицын // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 10-13 апреля 2017 года). - М., 2017. – С. 71.
10. Случай успешного консервативного лечения частичного пузырного заноса при медикаментозном прерывании неразвивающейся беременности / Е.А. Спирина, И.А. Карпова, В.А. Полякова, Н.В. Григорьева, В.А. Платицын, Р.Н. Багиров // Университетская медицина Урала. – 2017. – № 1(8). – С. 66-69.
11. Спирина, Е.А. Особенности процессов липидпероксидации мембран у женщин на фоне прерывания неразвивающейся беременности / Е.А. Спирина // Материалы IX терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (г. Тюмень, 29-30 ноября 2017 года). – Тюмень, 2017. – С. 129.
12. Комплексная гормональная реабилитация после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности раннего срока / Н.В. Григорьева, Е.А. Спирина, И.А. Карпова, И.Е. Городничева // Закономерности развития современного естествознания, техники и технологий. Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции (г. Белгород, 30 января 2018 года). – Белгород, 2018. – С. 91-95.
13. Григорьева, Н.В. Оценка состояния коагуляционного звена гемостаза у женщин, прервавших неразвивающуюся беременность раннего срока медикаментозным способом / Н.В. Григорьева, И.И. Рюмин, Е.А. Спирина // Университетская медицина Урала. – 2018. – № 3(14). – С. 12-15.
14. Спирина, Е.А. Процессы липидпероксидации и антиоксидантной защиты на фоне фармакологического прерывания неразвивающейся беременности в первом триместре, их клиничко-anamнестическая характеристика / Е.А. Спирина, Н.В. Григорьева, Ю.А. Иванова / Журнал Евразийский союз ученых. – 2018. – № 1-2 (46). – С. 27-29.
15. **Изменения состояния системы гемостаза и липидпероксидации на фоне гормональной контрацепции после фармакологического прерывания регрессирующей беременности малого срока / Н.В. Григорьева, В.А. Полякова, И.А. Карпова, Т.П. Шевлюкова, Е.А. Спирина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24, №2. – С. 39-43.**
16. Спирина, Е.А. Влияние антипрогестинов и простагландина E<sub>1</sub>, используемых в качестве медикаментозного прерывания беременности, на процессы липидпероксидации и антиоксидантный потенциал крови у женщин / Е.А. Спирина // Вестник Дагестанской медицинской академии. – 2019. – №2 (31). – С. 39-42.
17. **Интенсивность процессов свободного радикального окисления мембран и антиоксидантный статус у женщин на фоне антипрогестинов и простагландинов / В.А. Полякова, Т.П. Шевлюкова, И.А. Карпова, Е.А.**

**Спирина, Н.В. Григорьева, Ю.А. Иванова // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т.20, №3 (99). – С.68-71.**

18. **Социально-биологические характеристики женщин, которым выполнено медикаментозное прерывание беременности / В.А. Полякова, Т.П. Шевлюкова, Е.А Спирина, Ю.А. Иванова // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – №1 (101). – С. 91-94.**
19. Aksentyeva, A.V. The changes at a hemostasis system against the background of medical termination of uterine pregnancy in early terms / A.V. Aksentyeva, I.A. Karpova, V.A. Polyacova, E.A. Spirina // European Journal of Biomedical and Life Sciences, «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. – 2016 – №1. – P. 3-7.
20. Spirina, E. Case of successful conservative treatment of molar pregnancy during medicinal interruption of non-developing pregnancy / E. Spirina, N. Grigoryeva, Yu. Ivanova // Молодежь и медицинская наука. Материалы VII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (г. Тверь, 05 декабря 2019 года). – Тверь; 2019. – С. 733-738.

### **ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ. БАЗЫ ДАННЫХ**

1. Определение риска тромботических осложнений и индивидуальный подбор гормональной контрацепции (RiskEval). Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015660636. Заявка № 2015617339; Заявлено 07.08.2015; зарегистрировано 05.10.2015; Оpubл. 20.11.2015 / И.А. Карпова, В.А. Полякова, А.В. Аксентьева, А.М. Чернова, Е.А. Спирина // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. Официальный бюллетень. – 2015. - №11(109).
2. База данных параметров медико-социального портрета, клинико-анамнестической характеристики, состояния гемостаза, антиоксидантного статуса у женщин 18-50 лет, не использующих препаратов половых стероидов, их генетический тромбофильный полиморфизм. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021621648. Заявка № 2021621527; Заявлено 23.07.2021; зарегистрировано 02.08.2021; Оpubл. 02.08.2021 / И.А. Карпова, В.А. Полякова, Д.Б. Егоров, Т.П. Шевлюкова, Т.Н. Хвощина, И.В. Фомина, А.М. Чернова, Ю.В. Хасанова, Е.П. Калинин, Н.Н. Буслаева, Е.А. Спирина, Д.Э. Бардинская, П.Д. Янсуфина // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. Официальный бюллетень. – 2021. - №8.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АОЗ	– Антиоксидантная защита
ГК	– Гормональная контрацепция
Г-S-T	– Глутатион-S-трансфераза
ДК	– Диеновые конъюгаты
ИДС	– Вещества с изолированными двойными связями
МДА	– Малоновый диальдегид
КОК	– Комбинированный оральный контрацептив
ЛПО	– Липидпероксидация
СОД	– Супероксиддисмутаза
СТ+КД	– Сумма сопряженных триенов и кетодиенов
ХМА	– Хлормадинона ацетат
ЭЭ	– Этинилэстрадиол