

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

**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)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**ШЕВЛЮКОВА Татьяна Петровна**  
доктор медицинских наук

Тюмень – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Аборты как медико-социальная проблема.....	14
1.2 Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при беременности .....	17
1.3 Гормональная контрацепция как метод реабилитации и ее приемлемость после прерывания беременности .....	23
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	28
2.1 Организация, дизайн и объект исследования .....	28
2.2 Методы исследования .....	36
2.3 Методы статистической обработки результатов.....	42
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1 Общая характеристика обследованных женщин.....	44
3.1.1 Социально-экономическое положение.....	44
3.1.2 Акушерско-гинекологический анамнез.....	45
3.1.3 Соматическое здоровье .....	50
3.2 Сравнительная оценка клинического течения и исходов медикаментозного и хирургического аборта .....	51
3.2.1 Оценка уровня стресса до и после аборта.....	51
3.2.2 Частота побочных эффектов и осложнений при аборте.....	53
3.3 Оценка показателей специального лабораторного исследования .....	56
3.3.1 Оценка процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в эритроцитах и плазме крови ..	56
3.3.2 Оценка процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в эритроцитах и плазме крови у женщин, после прерывания беременности .....	58

3.4 Клиническая переносимость, частота побочных эффектов, эффективность гормональной контрацепции после прерывания беременности.....	61
3.5 Оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациенток, использующих гормональную контрацепцию после прерывания беременности .....	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	72
ВЫВОДЫ .....	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	104
Приложение А (справочное). Тест на определение уровня стресса по Ю.В. Щербатых.....	104

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Одним из показателей, характеризующих социально-экономический уровень развития страны является оценка состояния репродуктивного здоровья женского населения, а именно уровень рождаемости, материнской и младенческой смертности [1, 9, 57, 65, 77, 78].

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 [35, 66]. В России за последние 15 лет отмечается снижение числа медицинских абортов (с 30,6 до 7,6% на 1 000 женщин фертильного возраста), однако, несмотря на это их уровень все еще остается высоким [43, 61, 68].

По данным литературы частота возникновения ранних, отсроченных и отдаленных постабортных осложнений в зависимости от ряда факторов может колебаться в пределах от 16 до 52% [45, 52]. Особую группу риска в этом отношении занимают первобеременные, у которых количество гинекологических и экстрагенитальных осложнений превышает соответствующие значения аналогичных показателей рожавших женщин [23, 33, 40, 41, 83]. Прерывание беременности может неблагоприятно повлиять на будущую фертильность и течение последующих беременностей [26, 48, 89, 92, 98].

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 [11, 19, 36, 52]. Кроме того, по данным литературы 42% пациенток, отказываются от дальнейшего использования контрацепции в первые циклы приема КОК, в большинстве случаев по причине

побочных эффектов [20]. 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.

### **Степень разработанности темы исследования**

Пациентки, которым был выполнен аборт, подвергаются психологическим и гормональным изменениям в организме с возможными неблагоприятными последствиями для репродуктивного здоровья [7, 9, 11, 76, 105].

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) [29, 30, 32].

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. [37]. 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» [78]. 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 [79, 103, 125].

Внимание медицинского научного сообщества, в настоящее время, сосредоточено на изучении процессов липидпероксидации в организме пациентов.

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 [3, 48, 70].

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 [36]. Однако нарушения в системе ПОЛ-АОЗ при нежеланной беременности и ее прерывании не изучались, равно как и механизмы развития побочных эффектов при приеме КОК, в следствие которых многие женщины отказываются от их использования [20, 21].

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. Таким образом, сформировалась цель настоящего исследования.

### **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.

### **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.

## **Методология и методы исследования**

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.

В исследовании приняли участие 173 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет, постоянно проживающие на территории города Тюмени и юга Тюменской области (без автономных округов), которые обратились в женские консультации указанных выше медицинских организаций для прерывания нежеланной беременности.

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.).

Диссертационная работа имела характер проспективного, многоэтапного, динамического, рандомизированного исследования.

В диссертационной работе применялась общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов, включающих лабораторные, клинические, функциональные и статистические. Исследования проведены с учетом требований российских, международных законодательных актов об этических и юридических и принципах медико-биологических исследований у человека. Каждая пациентка дала свое информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

### **Основные 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 использовании гормональной контрацепции, является эффективным и целесообразным.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследований была обеспечена за счет реализации методологических и научных принципов с соблюдением стандартов теоретических и эмпирических исследований. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена достаточным объемом выборки клинического материала, современными методами исследования и сбора данных, статистической обработки полученных результатов, их анализом и интерпретацией с соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные результаты диссертационной работы были представлены: на 3-й научно-практической конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (г. Тюмень, 4-8 апреля 2016 г.); на ежегодном XXIV Российском национальном конгрессе «Человек

и лекарство» (г. Москва, 10-13 апреля 2017 г.); на «Форуме технологических предпринимателей ТехноКульт» (г. Тюмень, 2-29 ноября 2017 г.); на международной научно-практической конференции «Закономерности развития естествознания, техники и технологий» (г. Белгород, 30 января 2018 г.); на 5-й научно-практической конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов и ординаторов» (г. Тюмень, 10-13 апреля 2018 г.); на Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки – 2019» в рамках Международного медицинского форума «Вузовская наука. Инновации» (г. Москва, 27-28 февраля 2019 г.); на VI Международном интеллектуальном конкурсе студентов, магистрантов, аспирантов, докторантов «UNIVERSITY STARS – 2020» (г. Москва, 15 декабря 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.).

### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 20 печатных работ, из них 5 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации результатов работ на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Личный вклад 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. Осуществлено научное обоснование, разработка и внедрение в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ, а также

в лечебный процесс на базе ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 1» города Тюмени, где непосредственно работал автор.

Соискатель непосредственно участвовал на всех этапах диссертационного исследования. 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%.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

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.

### **Объем и содержание работы**

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».

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Аборты как медико-социальная проблема

Одним из показателей, характеризующих социально-экономический уровень развития страны – является оценка состояния репродуктивного здоровья женского населения, а именно уровень рождаемости, материнской и младенческой смертности [1, 63, 67, 77, 78, 135].

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 1 000 женщин фертильного возраста), однако, несмотря на это их уровень все еще остается высоким [43, 61, 68].

На сегодняшний день выделяют методы проведения аборта: хирургические (инструментальные) и медикаментозные [54, 75]. На данный момент в нашей стране практически уходит в историю травматичный хирургический метод прерывания беременности с помощью кюретки, оказывающий пагубное влияние на репродуктивное здоровье женщины [8, 55, 64].

После него, у женщин нередко возникает бесплодие, особенно часто у первобеременных женщин [52]. Этот метод вызывает ряд осложнений, например, после него чаще могут развиваться воспалительные заболевания органов малого таза [25, 53]. В виду технических особенностей хирургического аборта (расширение цервикального канала с использованием расширителей Гегара), возникает риск истмико-цервикальной недостаточности при последующей беременности.

Серьезными факторами снижения уровня общего и репродуктивного здоровья женщин являются различные постабортные эндокринные нарушения, возникающие на фоне стрессовой ситуации, резкого искусственного прекращения процесса беременности, развитием гиперпластических процессов в яичниках, эндо- и миометрии, молочных железах [2, 60, 62]. На смену ему приходит более «безопасный», атравматичный метод, связанный с применением лекарственных препаратов – медикаментозный аборт [40, 63, 92, 105].

Тем не менее сам факт наступления нежеланной беременности сказывается негативно на психологическом состоянии женщины. Отечественными учеными, Е.В. Гуриной с группой соавторов проведено исследование психологического статуса женщин при хирургических и медикаментозных абортах. Установлено, что искусственное прерывание беременности вне зависимости от способа вмешательства увеличивает состояние тревоги и депрессии. Но в то же время, считающийся менее «опасным» с физиологической и методологической точки зрения медикаментозный аборт не имеет выраженных преимуществ с другими способами прерывания беременности в отношении психоэмоционального состояния женщины. Показано, что медикаментозный аборт увеличивает частоту клинически выраженных депрессивных реакций у женщин, что может быть связано с более длительным течением аборта, чувством вины, болевым синдромом. Такие пациентки нуждаются в психологической поддержке как до, так и после аборта [18]. Аналогичные результаты получены В.Н. Сидоренко с соавт. [70].

Важным аспектом качественного оказания медицинской помощи при аборте является вопрос контрацепции. Доказано, что фертильность не нарушается в процессе прерывания беременности и уже на 14-й день в цикле прерывания наступает овуляция, что диктует необходимость раннего начала применения выбранного метода контрацепции [19, 24, 42, 77].

Ученые Белгородского национального исследовательского университета провели анкетирование 200 пациентов, возрастной группы от 18 до 25 лет (95 человек из них девушки, 105 юноши), в котором выявлена следующая

тенденция: 60% опрошенных осведомлены о методах контрацепции, но при этом 55% ее не используют. Прерванный половой акт как единственный метод контрацепции используют 25% опрошенных, медицинские средства контрацепции барьерного типа – 15% опрошенных, гормональную контрацепцию – 5% опрошенных. Только половина опрошенных знают, что аборт ведет к осложнениям, но при этом 11% отметили, что в случае наступления беременности, смогут решиться на аборт. В процессе опроса, выявилась низкая осведомленность респондентов о вреде аборта, недостаточная информированность в вопросах контрацепции [28].

Отечественные ученые составили социально-биологический портрет пациенток, которые прерывали беременность медикаментозным способом – средний возраст пациенток  $29,4 \pm 6,14$  лет, состоят в браке 83,7% обследованных, повторнобеременных – 96,4%, имеют в анамнезе искусственные аборты – 72,7%, не использовали контрацепцию – 41,8% пациенток [31].

Повторный аборты – термин, под которым в Российской Федерации понимается искусственное прерывание беременности в ближайшие 12 месяцев, тогда как во всем мире под этим термином понимаются только медицинские показания (неполный аборт, кровотечение после аборта, задержки плодных оболочек) [30, 33, 132].

Т.П. Князева с соавт. обследовали 55 пациенток возрастной группе от 18 до 38 лет, которым в сроке аменореи до 63 дней было проведено медикаментозное прерывание беременности. Среди зафиксированных осложнений течения аборта были неполный аборт – 7,3% случаев и прогрессирование беременности – 3,6%, и, таким образом, доля эффективного медикаментозного прерывания беременности составила 89,1% [30].

Учеными Е.М. Пичушкиной с соавт. проведен анализ менструальной функции, у женщин после медикаментозного аборта. В исследовании приняли участие 33 женщины, которым был выполнен аборт в срок до 42 дней аменореи. Большая часть исследуемых (77,6%) до прерывания беременности не имели расстройств менструальной функции, альгодисменорея была у 9,6%, опсоменорея

– у 6,4%, меноррагии – у 3,2%. Продолжительность кровянистых выделений после медикаментозного прерывания беременности составила 4-23 дня, при этом средняя их продолжительность –  $9,1 \pm 0,95$  дней. В дальнейшем меноррагии выявлены у 18,6% женщин, альгодисменорея – у 6,4%, опсомерея – у 3,2%. Проанализированы графики базальной температуры, выявлено, что овуляция в первом цикле произошла только у 78,1%, во втором и третьем – у 87,5 и 96,8% соответственно. На основании полученных результатов можно заключить, что медикаментозное прерывание беременности отрицательно влияет на лютеиновую фазу цикла и ее функция восстанавливается только к третьему менструальному циклу. Кроме того, у 16% пациенток выявлены функциональные кисты яичников, на контрольном УЗ-исследовании [94].

Подводя итог первому разделу данной главы, можно подтвердить, что в настоящее время прерывание беременности является комплексной проблемой, затрагивающей вопросы организации медицинской помощи данной категории граждан, этико-деонтологического характера, клинико-метаболических изменений и структурно-функциональных особенностей реакций организма женщины на прерывание беременности.

## **1.2 Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при беременности**

Одним из наиболее, с одной стороны, изученных, а с другой – дискуссионных и противоречивых аспектов клеточных изменений в ответ на внешний провоцирующий фактор являются процессы перекисного окисления липидов за счет активации продукции свободных радикалов и низкомолекулярных агрессивных соединений [130].

Одним из главных аспектов неблагоприятного воздействия аборта на организм пациентки является активация липидпероксидации, что способствует

истощению системы антиоксидантной защиты, которая и так находится в состоянии напряжения ввиду наступившей беременности [10, 9, 44, 116].

Переокисление липидов – это окислительная деградация липидов, происходящая, под воздействием свободнорадикальных форм кислорода [38, 69, 115]. В условиях стресса происходит нарушение процесса переноса электронов, в результате этого формируется утечка электронов. Они, связываются с кислородом, который необходим организму для многих реакций и является основным источником токсичных активных форм кислорода [37, 90, 103].

К таким формам относят: пероксид водорода, супероксидный анион, гидроксильный радикал. Последний является наиболее биохимически активным [51, 87, 128].

Гидроксильный радикал взаимодействует со многими органическими молекулами, отнимает от них электрон и, тем самым способствует провокации цепных реакций окисления. Пероксид водорода менее активен, однако реакции, протекающие с его участием в присутствии двухвалентного железа, способствуют формированию наиболее токсичной формы кислорода, о которой было сказано выше. Они имеют как положительные стороны, заключающиеся, например, в процессе фагоцитоза клетками лейкоцитарного ряда чужеродных агентов, попавших организм, так и отрицательные – разрушение органических соединений, в первую очередь липидных молекул, повреждение которых является губительным для клеток, поскольку они входят в состав биологических мембран [96, 111, 112, 126].

Еще одним отрицательным моментом активации переокисления липидов (ПОЛ) является нарушение синтеза и структуры белковых молекул. Это приводит к образованию ковалентных «сшивок» и активации внутриклеточных ферментов, которые способствуют лизированию поврежденных структур [122, 129].

Процесс ПОЛ является стадийным: инициация, развитие цепи, разрушение структуры липидов и обрыв цепи. Первая реакция провоцируется чаще гидроксильным радикалом, в результате нее происходит отщепление водорода

от молекулы полиеновой кислоты, образуется липидный радикал [98]. Во второй реакции происходит присоединение молекулы кислорода – формируется липопероксирадикал или же липида пероксид. Далее в результате разрушения структуры сформировавшихся соединений образуются конечные продукты, которые представлены малоновым диальдегидом, а также гидропероксидом кислоты. Последняя реакция может идти при участии антиоксидантной системы, которая представлена системой ферментов и витаминов или при соединении свободных радикалов между собой [12, 110, 119].

Система антиоксидантной защиты представлена следующими ферментами – каталаза, глутатион-S-трансфераза (Г-S-T) и супероксиддисмутаза (СОД) [50]. Последний способствует превращению супероксидных анионов в пероксид водорода. СОД является первой линией защиты, поскольку супероксидный анион чаще всего образуется первым при утечке электронов. Далее под действием каталазы разрушается и другая токсичная форма кислорода – пероксид водорода. Г-S-T участвует в реакциях разрушения и пероксида водорода и гидропероксида липидов [82, 102, 134].

Группа витаминов, обладающих антиоксидантным действием, представлена витамином Е, который является донатором атома водорода для сводного радикала пероксида липида [99, 121]. Это способствует восстановлению его до гидропероксида – процесс ПОЛ останавливается. Так же сюда отнесен и витамин А, в молекуле которого имеются двойные связи, что способствует нейтрализации свободных радикалов [79-82].

После наступления беременности в организме женщины происходит целый каскад реакций, который направлен на формирование адаптационных механизмов, чтобы обеспечить физиологическое течение гестационного периода [121, 139].

Перестройка в организме беременной, в большей степени касается именно изменений в системе крови, гемостаза. И при этом может формироваться своего рода порочный круг, где вслед за активацией системы гемостаза, активируются процессы ПОЛ и таким образом цикл замыкается [32, 72, 74].

Вслед за активацией процессов ПОЛ возрастет нагрузка на систему антиоксидантной защиты, и от ее активации будет зависеть поддержание гомеостаза на должном уровне. При дисбалансе системы ПОЛ-АОЗ может возникнуть оксидативный стресс, вследствие этого могут возникнуть различные акушерские осложнения – синдром задержки роста плода, преэклампсия, преждевременные роды [46, 97, 101, 118, 127].

В исследовании Н.К. Вереиной с соавт., в котором изучалась динамика показателей гемостаза при физиологически развивающейся беременности, доказано, что основными адаптивными гемостазиологическими изменениями является повышение спонтанной индуцированной агрегационной активности тромбоцитов, повышение уровня фибриногена, Д-димера, высокомолекулярных растворимых комплексов фибрин-мономера с фибриногеном (РФМК), замедление фибринолиза и удлинение тромбинового времени (ТВ). В свою очередь, при развитии гиперкоагулемии происходит изменение интенсивности процессов пероксидации ростом агрегационной активности и ускорением реакции высвобождения [6].

В современной литературе, обсуждаются процессы ПОЛ в молекулярных механизмах, при различных заболеваниях, в том числе при акушерской патологии. Так, описаны процессы свободно-радикального окисления в патогенезе неразвивающейся беременности. Авторами доказано, что продукты ПОЛ в аспириационной жидкости достоверно превышают аналогичные показатели в периферической крови, что повлияло на исход беременности. Это может быть использовано в мониторинге эффективности лечения и реабилитации пациенток, перенесших медицинский аборт, после неразвивающейся беременности [16, 106].

С.И. Маруповой проведено изучение показателей деградации белков и свободнорадикальных процессов у женщин с патологией амниона. Выявлены следующие тенденции – в крови матери отмечались статистически значимое повышение уровня малонового диальдегида, на фоне активации ПОЛ происходило угнетение антиоксидантной защиты, которое проявлялось снижением супероксиддисмутазы, относительно группы контроля; такие же тенденции были

выявлены в пуповинной крови плода. Родившиеся дети имели ярко выраженные признаки внутриутробной инфекции, которая проявилась в виде пневмонии, пиодермии, гидроцефалии. Полученные данные подтверждают, что нарушения химического гомеостаза наблюдается не только у беременных, у которых было выявлено многоводие, но и у плода [39].

При выполнении медикаментозного аборта, у женщин начинаются кровянистые выделения, в норме они имеют довольно длительный, затяжной характер – до 10 дней и более, что так же неблагоприятно влияет на систему ПОЛ-АОЗ [60]. Отечественные ученые провели исследование, в котором, изучались особенности изменений параметров свободнорадикального окисления при лечении больных с дисфункциональными маточными кровотечениями. При изучении ПОЛ установлено достоверное увеличение содержания уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови на 66,7%, а в эритроцитах на 30,2%, сравнивая с группой контроля. При этом отмечалась снижение каталазы в сыворотке крови на 16,4%. Авторы доказали, что при развитии дисфункционального маточного кровотечения отмечается активация ПОЛ и угнетение АОЗ [3, 104].

Информация о влиянии эстрогенов и прогестагенов на свободно-радикальные процессы крайне скудна. А.Г. Солоповой и др. проведено исследование процессов ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста больных синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), где была доказана связь между половыми гормонами и ПОЛ [50, 71]. Повышение  $\alpha$ -токоферола, ретинола и уменьшение активности СОД является компенсаторным механизмом, возникает вследствие изменения гормонального обмена и характеризуется повышенным синтезом андрогенов надпочечниками во время полового созревания или вследствие стресса [140].

При исследовании нейроэндокринных заболеваний, а именно гипоталамического синдрома, который характеризуется нарушением гормональной функции надпочечников и яичников, выявлена активация процессов ПОЛ – накопление МДА на фоне компенсаторного накопления ретинола и снижения концентрации  $\alpha$ -токоферола [46, 50, 71].

Зарубежные ученые М. Джамалиан и др., провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, где изучили влияние дополнительных добавок витаминов и минералов на биомаркеры воспаления, окислительного стресса и исходы беременности при гестационном диабете. В результате исследования установлено, что прием комбинированных препаратов с магнием, кальцием, цинком и витамином D в течение 6 недель женщинами с гестационным сахарным диабетом может снизить биомаркеры воспаления и окислительного стресса [136].

Частым осложнением, которое возникает при беременности является железодефицитная анемия. Ученые из Западно-Казахстанского государственного медицинского университета изучили динамику изменений в реакциях окислительного повреждения клеток организма и антиоксидантной защиты у беременных с указанной выше патологией. Установлено что при анемии происходят существенные сдвиги в системе ПОЛ-АОЗ, причем, чем выше степень тяжести состояния, тем более возрастает содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгат, малонового диальдегида [73]. Соответственно, компенсаторно включается система антиоксидантной защиты, где так же в зависимости от тяжести анемии снижается уровень каталазы, супероксиддисмутазы. Но при этом установлено, что действие системы АОЗ не компенсирует нарастающее действие процессов ПОЛ [131].

Течение аборта, может осложниться метроэндометритом. Л.И. Колесникова и соавт. изучили особенности процессов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты у лиц с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции. Учитывая, что воспаление характеризуется нарушением в системе ПОЛ-АОЗ, активация свободнорадикального окисления может стать ключевым патогенетическим паттерном, влияющим на течение заболевания и эффективность проводимого лечения. Нарушение окислительно-антиоксидантного баланса может вызвать различные повреждения на молекулярном, клеточном, тканевом и органом уровнях, а также могут возникать обратимые и необратимые процессы на уровне целого организма [133].

Известно, что в развитии воспалительной реакции по умолчанию всегда принимает участие иммунная система – недостаточности или, наоборот, гиперреактивности иммунного ответа. При этом фагоциты в процессе выполнения своей основной функции образуют и выбрасывают в окружающие ткани свободные радикалы, которые могут быть повредить не только микроорганизмы (в случае борьбы с инфекцией), но и собственные клетки макроорганизма. Авторами было обследовано 37 женщин с хроническим эндометритом и различными нарушениями репродуктивной функции. Доказано, что при заболеваниях органов женской половой системы происходит активация процессов ПОЛ – увеличение уровня МДА, диеновых конъюгат (ДК) и сопряженных триенов и кетодиенов (СТ+КД). В то время в антиоксидантной системе устанавливается снижение уровня общей антиокислительной активности, содержания в крови витамина А и уровня фермента супероксиддисмутазы с одномоментным увеличением уровня окисленной формы глутатиона [56, 120].

Доказано, что воспалительная реакция в организме протекает со снижением антиоксидантного потенциала крови, причем снижение уровня селена напрямую зависит от степени тяжести заболевания [108, 114].

В настоящее время накоплен большой пласт научно-исследовательских работ отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению процессов ПОЛ-АОС, однако практически отсутствует информации об их течении на фоне аборта, что и побудило нас к изучению данного вопроса.

### **1.3 Гормональная контрацепция как метод реабилитации и ее приемлемость после прерывания беременности**

Использование гормональной контрацепции может предупредить повторное наступление нежеланной беременности, однако, пациентки после медикаментозного и хирургического аборта, выбравшие КОК, испытывают

двойное воздействие на систему перекисного окисления липидов – стресс в связи с фактом нежеланной беременности и влияние лекарственных средств для ее прерывания или хирургического вмешательства и наркоза [25, 59].

Применение КОК сразу после аборта выполняет функцию гипоталамического блокатора. Данные препараты блокируют фазу возбуждения, позволяя добиваться профилактики ряда послеабортных осложнений, таких как длительность кровотечения, снижают объем кровопотери, способствуют более быстрому восстановлению менструальной функции [42, 47]. В случае хирургического аборта они улучшают восстановление толщины эндометрия, снижают количество тазовых инфекций, незавершенных аборт, формирование внутриматочных синехий. В связи с этим консультирование пациенток для выбора безопасного и приемлемого метода контрацепции на данном этапе является приоритетной задачей акушера-гинеколога. В данной ситуации задача эстроген-гестагенных препаратов заключается, во-первых, в предупреждении риска повторного аборта, во-вторых, в снижении влияния постабортного стресса на репродуктивное здоровье, обеспечении коррекции гормонального статуса [13, 15, 16, 34, 113].

Однако, у большинства пациенток есть большой страх использовать гормональную контрацепцию, и связан он в большей степени с частотой возникновения побочных эффектов, причем наиболее часто отказываются от использования контрацепции именно потребители КОК [4, 5, 27].

По данным зарубежных авторов, 65% пациенток прекращают использовать контрацепцию, причем самостоятельно, без консультации с врачом акушером-гинекологом это делают 45% из них. Отказавшись от использования контрацепции, 60% пациенток выбирают менее эффективный метод (прерванный половой акт, барьерный, спермициды), 32% – используют другой КОК (17% из которых, к шестому циклу использования прекращают его принимать), а 18% – и вовсе перестают использовать контрацепцию [22].

Кроме того, показано, что женщины с неблагоприятным психологическим фоном подвержены большему риску побочных эффектов КОК и прекращения

приема – только 38% пациенток продолжили использование КОК через 6 месяцев, и вероятность продолжения КОК уменьшалась при подавленном настроении (ОШ=0,54, 95% ДИ: 0,29-0,99,  $p=0,04$ ) и стрессе (ОШ=0,48, 95% ДИ: 0,25-0,91,  $p=0,03$ ), которые были связаны с увеличением частоты побочных эффектов в 2 раза [108].

Учеными, изучавшими влияние КОК на организм, показано, что они оказывают негативное влияние на процессы липидпероксидации [10]. Так, А.Ш. Бышевским с соавт. доказано, что происходит активация каскадной системы свертывания крови. Это проявляется в повышении гемостатической функции тромбоцитов. На фоне активации каскада внутрисосудистого свертывания крови и снижения функциональной способности антитромбина III происходит усиление процессов ПОЛ и напряжение в системе АОЗ, которые необходимо предупреждать назначением витаминно-минеральных комплексов [10].

В исследовании И.А. Карповой с соавт. доказано, что при применении пролонгированных обратимых методов контрацепции происходит активация процессов ПОЛ, которая проявляется в виде увеличения малонового диальдегида, снижается антиоксидантный потенциал плазмы крови – содержание глутатион-S-трансферазы и концентрации витамина А [69].

Н.В. Григорьевой с соавт. доказано, что у пациенток, которым рекомендовали КОК, состав которого включал 0,035 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 0,002 мг ципротерона ацетата, был повышен уровень МДА в 2,2 раза, который оставался стабильным в течении 6 циклов приема. Активность глутатион-S-трансферазы снижалась на протяжении шести циклов. У женщин, которые совместно с КОК принимали селенсодержащий комплекс витаминов-антиоксидантов, уровень малонового диальдегида повысился до 1,8 раз, через три цикла продолжал возрастать относительно контрольных значений, а к шестому циклу незначительно снизился, несколько превышая показатели здоровых женщин. Активность глутатион-S-трансферазы оставалась стабильной и достоверно превышала показатели женщин, которые витаминно-минеральный комплекс не принимали [17].

Отечественные ученые провели исследование, целью которого являлось определение основных причин снижения комплаентности к приему гормональной контрацепции, а также поиск возможных способов решения данной проблемы. Выявлено, что только 33% пациенток удовлетворены использованием КОК, 67% – отказались от их приема в первые циклы использования ввиду частого появления побочных эффектов и осложнений.

В 80-90-х гг. проводились исследования, в которых было установлено, что у пациентов использующих КОК, наблюдается снижение уровня рибофлавина, фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты, Mg, Zn и Se, причем у 75% и 50% дефицит цианокобаламина и пиридоксина были ниже нормального диапазона [22, 86, 138].

Наличие ранее существовавшего дефицита микроэлементов и витаминов еще более усугубляется при длительном использовании гормональной контрацепции, что существенно влияет на метаболизм в организме [14]. Необходимо рекомендовать пациентам витаминно-минеральные комплексы, с учетом нарушений микронутриентного статуса у данной категории женщин, для поддержания нормального уровня витаминов у пациенток использующих КОК [58, 59, 88, 94].

Таким образом, все вышеизложенное побудило нас провести исследование, целью которого стала, разработка мероприятий, направленных на улучшение переносимости и повышения приверженности к комбинированным оральным контрацептивам после аборта.

### **Резюме**

Подводя итог анализу литературных публикаций, можно говорить о том, что в условиях демографического кризиса, при депопуляции населения, прерывание беременности наносит значимый ущерб репродуктивному и психоэмоциональному состоянию здоровья женщины, и, как следствие, ее семье и государству в целом.

В настоящее время в литературе отсутствует информация о влиянии уровня стресса, который испытывает пациентка при нежеланной беременности на процессы ПОЛ-АОС.

Вопросы влияния контрацепции на систему ПОЛ-АОС, нашли свое подтверждение в литературе, и свидетельствуют о том, что процессы липидпероксидации истощаются под воздействием КОК, а система антиоксидантной защиты находится в напряжении.

Однако в литературе отсутствует информация о сочетанном влиянии на систему ПОЛ-АОС при аборте и постабортной контрацепции.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Организация, дизайн и объект исследования

##### **Организация исследования**

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2014 по 2018 годы. Клиническими базами проведения исследования стали акушерско-гинекологическое отделение Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, женская консультация ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 1» и ГБУЗ ТО «Перинатальный центр». Лабораторные исследования в рамках диссертационной работы проводились на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры биологической химии и центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России.

**Дизайн исследования:** двухэтапное открытое продольное проспективное рандомизированное сравнительное интервенционное клиническое исследование в параллельных группах.

##### **Программа и протокол исследования**

С целью организации и проведения исследования были разработаны дизайн, программа и поэтапный план исследования, определены методика сбора и обработки материала.

Работа выполнена в соответствии с национальным стандартом РФ ГОСТ «Надлежащая клиническая практика» (2005 г.) и другими нормативно-правовыми актами, регулирующими проведение научно-исследовательских работ в системе здравоохранения РФ. Протокол диссертационного исследования был одобрен

локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (Заключение № 88 от 23.12.2019 г.).

Пациентками перед началом исследования разъяснялись цели, методы, возможные последствия и ожидаемые результаты лечения. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в научном исследовании в обезличенной форме.

#### **Объект исследования**

В исследование включено 173 женщины репродуктивного возраста (18-40 лет), постоянно проживающих на территории г. Тюмени и юга Тюменской области (без автономных округов). Основную группу исследуемых составили 143 женщины с нежеланной беременностью, которым выполнили медицинский аборт медикаментозным или хирургическим методом.

#### **Критерии включения:**

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

#### **Критерии невключения:**

- 1) эктопическая беременность (для основных групп);
- 2) наличие любых противопоказаний для медикаментозного или хирургического аборта;
- 3) 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.);
- 4) развитие острого или декомпенсация любого хронического заболевания с высоким экспертным риском потенциального влияния на результаты исследования;
- 5) период лактации;

- б) любые осложнения, возникшие при выполнении прерывания беременности;
- 7) пациенты, с резус-отрицательной принадлежностью крови.

### **Рандомизация**

Исследование проводилось в два этапа.

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 мизопростол 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.

Дизайн исследования и распределение пациенток в группы представлены на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования и распределение пациенток в группы

### Расчет минимального объема выборки

Решение о минимальном объеме необходимой для клинического исследования выборки (пациентки, использующие гормональную контрацепцию совместно с ВМК) принимали на основании расчета по методу L. Thabane (2004). Расчет проводился следующим образом.

Статистическая гипотеза

Задача: доказательство эффективности применения гормональной контрацепции в комбинации с ВМК для повышения приверженности, снижения частоты побочных эффектов.

Сценарий: исследование предлагает оценить влияние вмешивающегося фактора (ВМК) на улучшение приверженности использования комбинированной гормональной контрацепции.

Критерий эффективности: оценка частоты побочных эффектов, выявленной на основе объективного клинического обследования, результатов лабораторного исследования при приеме ВМК (в течении 6 месяцев использования), который может иметь значение «успешное» (отсутствие побочных эффектов), «не успешное» (наличие побочных эффектов).

Ранее проведенные исследования показали, что частота активации системы ПОЛ-АОС и, как следствие, возникновения побочных эффектов, составляет 50%, а в группе лечения с использованием ВМК – от 14 до 30% (среднее значение 22%) и, таким образом, уменьшение этого показателя более 23% имеет клиническое значение [51].

Необходимая информация

- основная переменная исхода = наличие / отсутствие побочных эффектов через 6 месяцев после лечения;
- размер разницы клинического значения = 28%, или 0,28 (т.е. 50 – 22%)
- уровень значимости = 5%;
- мощность = 80%;
- тип теста = двусторонний (Z-тест).

Таким образом, сформирована нулевая и альтернативная статистическая гипотеза о соответствии уровня эффективности исследуемого препарата ожидаемым данным:

$$H_0: \pi_1 = \pi_2, \quad (1)$$

$$H_a: \pi_1 \neq \pi_2 \text{ или,} \quad (2)$$

$$H_0: \varepsilon = 0, \quad (3)$$

$$H_a: \varepsilon \neq 0, \quad (4)$$

где  $\pi_1$  и  $\pi_2$  – ожидаемые и референсные значения уровня успешного ответа на лечение;

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times [\pi_1 \times (1 - \pi_1) + \pi_2 \times (1 - \pi_2)] / (\pi_1 - \pi_2)^2, \quad (5)$$

где  $n$  = размер выборки, требуемый для каждой группы;

$\pi_1$  = первая доля = 0,22;

$\pi_2$  = вторая доля = 0,50;

$\pi_1 - \pi_2$  = размер разницы клинического значения = 0,30;

$\alpha$  – уровень ошибки первого рода – 0,05;

$\beta$  – уровень ошибки второго рода – 0,2;

$Z_{\alpha/2} = Z(0,05/2) = 1,96$  (зависит от желаемого уровня значимости);

$Z_{\beta} = 0,842$  (зависит от желаемой мощности = 0,84).

Расчет

Вставив необходимую информацию в формулу, получим:

$$n = (1,96 + 0,842)^2 \times [0,22 \times (1 - 0,22) + 0,5 \times (1 - 0,5)] / (0,22 - 0,5)^2 = 26,4.$$

На представленном графике (рисунок 2.2) отражена зависимость необходимого объема выборки от принятых допустимых различий, при которых полученный результат будет считаться соответствующим по эффективности равной 79-83%.

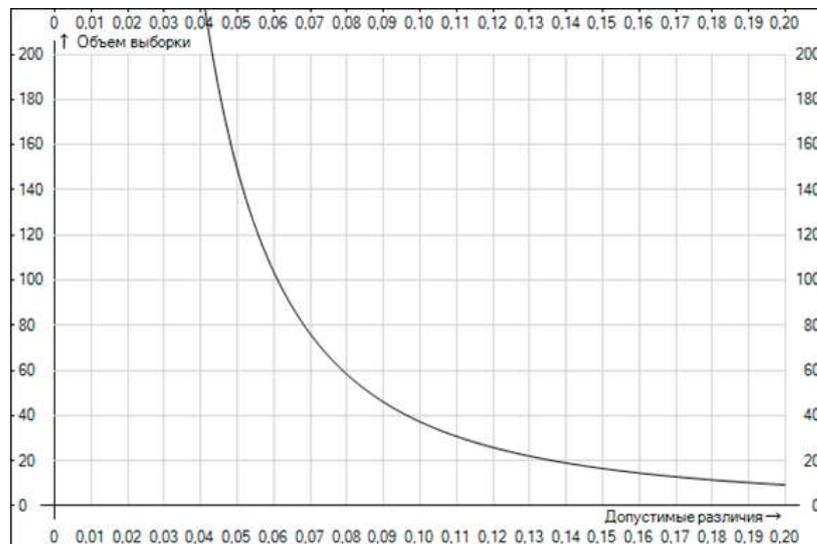


Рисунок 2.2 – Зависимость необходимого объема выборки от принятых допустимых различий

Для данного исследования было получено значение  $(\pi_1 - \pi_2) = 0,3$ , в границах которого варьируют данные об эффективности исследованных препаратов, полученные в ходе предыдущих исследований.

Приняв такое значение, число пациентов в исследовании должно составлять не менее 26, при условии, что в статистический анализ будут включена вся популяция на условиях intent-to-treat (получающие лечение). Аналогичное количество пациентов должно составлять и группу сравнения.

### **Используемые препараты**

Мифепристон (МНН, антигестаген), табл. 200 мг № 1.

Мизопростол (МНН), табл. 200 мкг № 4.

Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола + 0,15 мг дезогестрела; 30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг хлормадинона ацетата; 0,03 мг этинилэстрадиола + 3 000 мкг дроспиренона. Применяли КОК с индивидуальным выбором в соответствии с предпочтениями пациенток и преимуществами в отношении дополнительных потребностей (акне, предменструальный синдром, объем менструальной кровопотери и т. п.).

ВМК, в состав которого входят: витамин А (ретинола ацетат) – 0,568 мг (1 650 МЕ), витамин Е (α-токоферола ацетат) – 7,50 мг, витамин В1 (тиамина гидрохлорид) – 0,581 мг, витамин В2 (рибофлавин) – 1,00 мг, витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид) – 2,50 мг, витамин С (аскорбиновая кислота) – 35,00 мг, витамин В12 (цианкобаламин) – 0,003 мг, никотинамид – 4,00 мг, фолиевая кислота – 0,05 мг, селен в виде натрия селенита – 0,025 мг., фосфор в виде кальция фосфата дигидрата и в виде магния гидрофосфата тригидрата – 30,00 мг, рутин (рутозид) – 12,50 мг, железо в виде железа сульфата гептагидрата – 2,50 мг, витамин В15 (пантотенат кальция) – 2,50 мг, марганец в виде марганца сульфата пентагидрата – 1,25 мг, медь в виде меди сульфата пентагидрата – 0,40 мг, цинк в виде цинка сульфата гептагидрата – 2,00 мг, магний в виде магния гидрофосфата тригидрата и в виде магния карбоната – 40,00 мг, кальций в виде кальция фосфата дигидрата – 25,00 мг, кобальт в виде кобальта сульфата гептагидрата – 0,05 мг, тиоктовая кислота (липоевая кислота) – 1,00 мг, метионин – 100,00 мг).

## **Порядок обследования**

Лабораторное исследование выполняли:

- в I и II группах до выполнения аборта и через 24 часа после приема лекарственных препаратов (мизопростола) 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.

## **2.2 Методы исследования**

**Клиническое обследование** пациенток проводилось по классической методике пропедевтического исследования и включало в себя сбор жалоб, общего анамнеза жизни, общего и гинекологического осмотра.

**Анамнез.** В процессе беседы устанавливались основные сведения и пациентке, её социальное и семейное положение, наличие вредных привычек (употребление алкогольных, наркотических и сильнодействующих психоактивных средств, табакокурение), сведения о гинекологическом и акушерском анамнезе, перенесенных ранее соматических и гинекологических заболеваниях, имеющихся хронических заболеваниях на момент обследования, перенесенные ранее переливания препаратов крови, операции, травмы.

Гинекологический анамнез изучался на основании уточнения возраста менархе, коитархе, характеристики менструального цикла, наличия гинекологических заболеваний.

Акушерский анамнез предполагал уточнение количества, сроков, особенностей течения и исходов (роды/выкидыш/аборт) предыдущих беременностей, перенесенных осложнений (наличие рубцов на матке после

оперативных вмешательств: кесарево сечения, энуклеации миоматозных узлов, ушивания перфорационного отверстия), первый день последней менструации.

**Объективное обследование** беременной включало общий осмотр (определение состояния, степени ясности сознания, общий вид, телосложение), осмотр кожных покровов (гиперпигментация, гипергидроз, первичные и вторичные морфологические элементы и др.), пальпацию лимфатических узлов, термометрию, антропометрию (рост, масса тела, ИМТ), измерение ЧДД, ЧСС, пульса и уровень АД при каждом посещении.

**Гинекологическое обследование.** Осмотр на гинекологическом кресле проводился по стандартной методике: *per speculum* осуществляли створчатыми зеркалом Куско, оценивали окраску слизистой оболочки шейки матки и влагалища, величину и форму шейки матки и наружного зева; *per vaginum* проводили бимануальное исследование для определения размеров матки и срока беременности.

### **Лабораторные и инструментальные методы исследования**

**Лабораторные методы.** Проводились общеклинические лабораторные исследования, предусмотренные Приказом МЗ РФ № 1130н перед выполнением прерывания беременности (определение группы крови и резус фактора, микроскопия мазков отделяемого из влагалища).

**Инструментальные методы.** 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 GСAB27). УЗИ выполняли во время первого посещения и через 14 дней после медикаментозного и хирургического прерывания беременности.

### **Специальные методы исследования**

**Методы оценки уровня стресса.** Использован тест Ю.В. Щербатых, содержащий информацию о признаках стресса, разделенных на 4 группы –

интеллектуальные, поведенческие, эмоциональные и физиологические (Приложение А).

За каждый положительный ответ из группы «интеллектуальных» и «поведенческих» признаком стресса присваивали 1 балл, наличие положительного ответа в группах «эмоциональные» и «физиологические» признаки стресса оценивали в 1,5 и 2 балла соответственно. Максимально возможное количество баллов 66. Количество баллов от 0 до 5 свидетельствовали об отсутствии стресса; от 6 до 12 – умеренный стресс; от 13 до 24 – достаточно выраженное напряжение эмоциональных и физиологических систем организма; от 25 до 40 – пациент находится в сильном стрессе, который требует психотерапевтической помощи; количество баллов более 40 характерно для наиболее неблагоприятной стадии стресса – истощение запасов адаптационной энергии. Анкетированию с использованием теста Ю.В. Щербатых подлежали пациенты I, II и III групп.

**Методы оценки перекисного окисления липидов** включали определение липидпероксидов в гептановой и изопропанольной фазе.

Материал для исследования отбирали в закрытые вакуумные системы для взятия крови из вены (Vacurette, производитель Greiner Bio-One, Австрия) с антикоагулянтами натрий-гепарин для получения гепаринизированной путем венепункции локтевой вены плазмы крови утром натощак: в I группе до выполнения медикаментозного аборта и через 24 часа после приема лекарственных препаратов; во II группе до выполнения и через 24 часа после хирургического аборта; в III группе однократно, при взятии на диспансерный учет по беременности; в IV группе – на 20-22 день приема гормональной контрацепции в 1, 3 и 6 циклах. Исследуемые образцы подвергались центрифугированию (ускорение = 3 000 оборотов/минуту)  $t=10$  мин., далее выполнялся отбор плазмы крови. Взвесь эритроцитов выделялась с помощью добавления изотонического раствора хлорида натрия и дальнейшим двукратным центрифугированием с ускорением 3 000 об/мин.

Интенсивность процессов ПОЛ оценивалось на эритроцитах венозной крови пациенток. В пробирку с 0,1 мл взвеси эритроцитов добавляли 8 мл смеси газов, состоящей из гептана и изопропана в пропорции 1:1, после пробирки встряхивали ( $t=15$  мин) и проводили центрифугирование при 6 000 об/мин ( $t=10$  мин). После отбора липидного экстракта в другую сухую пробирку и добавления 5 мл гептан-изопропанольной смеси в соотношении 3:7, в пробирку для разведения получившихся фаз и удаления различных примесей добавляли 2 мл 0,01 моль водного раствора соляной кислоты. В процессе разделения фаз гептановую пробу переносили в чистую пробирку, а к оставшейся в пробирке изопропанольной пробе для обезвоживания экстракта добавляли 1 г прокаленного хлорида натрия. 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). Фиксация веществ с изолированными двойными связями оценивалась отдельно и гептановой, и изопропанольной фазах в отношении соответствующего контроля при длинах волн 220 нм; фиксация диеновых конъюгат – первичных продуктов процессов ПОЛ – при длинах волн 232 нм, фиксация суммы кетодиенов и сопряженных триенов – при длинах волн 278 нм и фиксация шиффовых оснований – при длинах волн 400-440 нм. Содержание диеновых конъюгат, суммы кетодиенов и сопряженных триенов и шиффовых оснований оценивали по относительным величинам  $E_{232}/E_{220}$ ,  $E_{278}/E_{220}$ ,  $E_{400}/E_{220}$ .

Необходимость регистрации свободных радикалов отдельно в гептановой и изопропанольной фазах в рамках диссертационного исследования была обусловлена тем, что данные фазы по-разному экстрагируют различные липиды и их производные.

Количественно МДА в эритроцитах определяли путем внесения в пробирку с 0,1 мл взвеси эритроцитов 2 мл дистиллированной воды и тщательном перемешивании активным встряхиванием. После этого в образовавшийся агрегат вносилось 3,7 мл 30% трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и 1 мл раствора

тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и вновь получившийся агрегат тщательно перемешивался. После пробирку в условиях температуры 100 °С (кипящая вода) при нормальном атмосферном давлении экспозиционировали 45 мин. В остывшую до комнатной температуры пробирку добавляли 3 мл н-бутилового спирта (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OH) и помещали в центрифугу 3 000 g в течение 10 минут для разделения фаз. Спектральное измерение проводили на длинах волн 535 нм и 580 нм на спектрофотометре (аппарат – СФ-2000-02, однолучевая оптическая схема, монохроматор в форме, абберационно-скорректированной вогнутой нарезной решетки, Россия) в кюветах с длиной оптического пути 10 мм с учетом контрольной группы.

Референсные значения показателей оценки процессов ПОЛ в рамках настоящего диссертационного исследования представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Референсные значения показателей перекисного окисления липидов

Показатель	Норма
Малоновый диальдегид	101 нмоль/л
ИДС гептан.	0,15 ед. опт. плотн.
ДК гептан.	0,3 ед. опт. плотн.
СТ+КД гептан.	0,2 ед. опт. плотн.
ШО гептан.	0,02 ед. опт. плотн.
ИДС ип.	1,12 ед. опт. плотн.
ДК ип.	0,47 ед. опт. плотн.
СТ+КД ип.	0,29 ед. опт. плотн.
ШО ип.	0,14 ед. опт. плотн.
Примечание – по данным центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России	

**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 флюорометрическим методом, рабочий спектральный диапазон 250-900 нм (аппарат Флюорат-02-3М, Россия).

Референсные значения показателей оценки АОЗ в рамках настоящего диссертационного исследования представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Референсные значения показателей антиоксидантной защиты

Показатель	Норма
Супероксиддисмутаза	41%
Глутатион-S-трансфераза	552,0 мкмоль/мл в мин
Витамин Е	8,5 мкг/мл
Витамин А	0,83 мкг/мл
Примечание – по данным центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России	

Общее количество выполненных лабораторных, инструментальных и специальных исследований представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Общее количество выполненных исследований

Изученные показатели	Общее число обследованных	Количество исследований
Микроскопия мазков влагалищного секрета	173	173
Определение групп крови и резус фактора	173	173
УЗИ органов малого таза	173	316
Анкетирование	173	316
Оценка уровня перекисного окисления липидов: МДА; ИДС, ДК, СТ+КД, ШО в гепатоновой фазе; ИДС, ДК, СТ+КД, ШО в изопропанольной фазе	173	835
Оценка уровня антиоксидантной защиты: СОД, глутатион-S-трансфераза, витамины А и Е	173	835

### 2.3 Методы статистической обработки результатов

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 ( $\bar{M}$ ) 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».

### Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Общая характеристика обследованных женщин

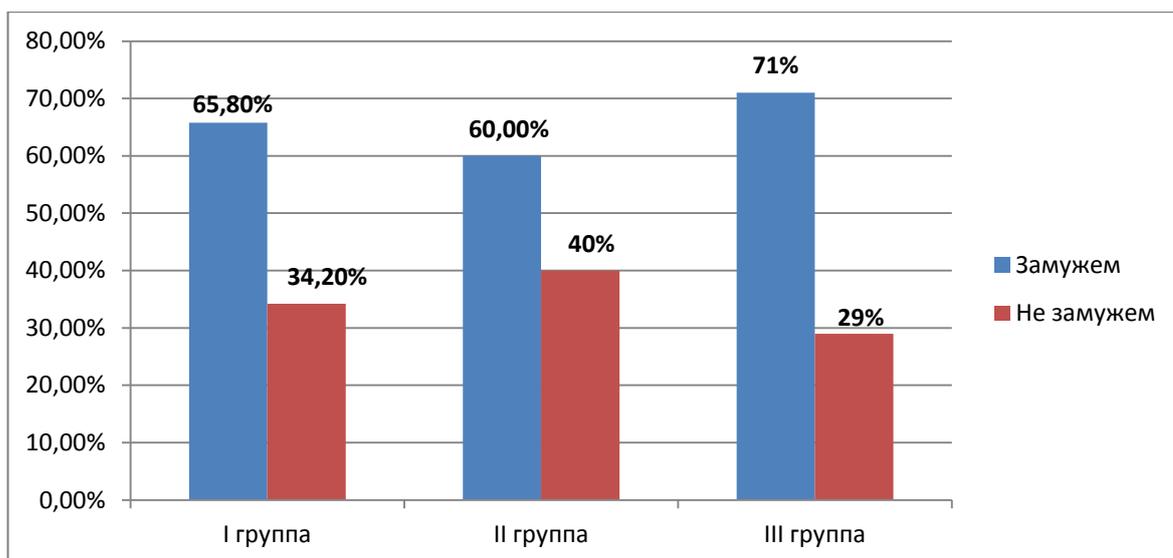
#### 3.1.1 Социально-экономическое положение

Средний возраст пациенток составлял в I группе  $28,2 \pm 7,2$  лет; во II –  $30 \pm 8,5$  лет; в III –  $31 \pm 8,2$  лет. Анализ не выявил статистически значимых различий между возрастом пациенток в группах ( $df=10$ ;  $\chi^2=4,195$ ;  $p>0,05$ ) и их социальным положением ( $df=10$ ;  $\chi^2=5,515$ ;  $p>0,05$ ). Уровень занятости пациенток и место их проживания представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Уровень занятости и место проживания, n (%)

Показатели	Группы			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	I, n=98	II, n=45	III, n=30			
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)			
Уровень занятости						
Обучающиеся	11 (11,2)	4 (8,9)	3 (9,9)	0,67	0,85	0,87
Работающие	62 (63,2)	30 (66,7)	22 (73,4)	0,69	0,31	0,54
Неработающие	25 (25,6)	11 (24,4)	5 (16,7)	0,89	0,32	0,42
Место проживания						
Город Тюмень	94 (95,9)	44 (97,8)	28 (93,3)	0,56	0,56	0,34
Юг области	4 (4,1)	1 (2,2)	2 (6,7)			

Семейное положение пациенток представлено на рисунке 3.1. Большинство пациенток были замужними (60,0-71,0%), статистически значимой разницы между группами не выявлено.



Примечание – статистически значимая разница показателей между группами отсутствует ( $p > 0,05$ ).

Рисунок 3.1 – Брачный статус пациенток, %

### 3.1.2 Акушерско-гинекологический анамнез

В таблице 3.2 представлена характеристика менструальной и половой функций обследуемых пациенток.

Таблица 3.2 – Менструальная и половая функции;  $M \pm SD$ , n (%)

Показатели	Группы			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	I, n=98	II, n=45	III, n=30			
<b>Менструальная функция</b>						
Менархе, лет	13,6±1,8	13,6±1,7	13,4±1,1	0,57	0,99	0,63
Длительность МЦ, дней	27,7±2,8	27,6±2,3	27,6±2,9	0,81	0,66	0,83
МЦ:						
регулярный	65 (66,3)	28 (62,2)	22 (73,3)	0,63	0,47	0,32
нерегулярный	33 (33,7)	17 (37,8)	8 (26,7)			

Продолжение таблицы 3.2

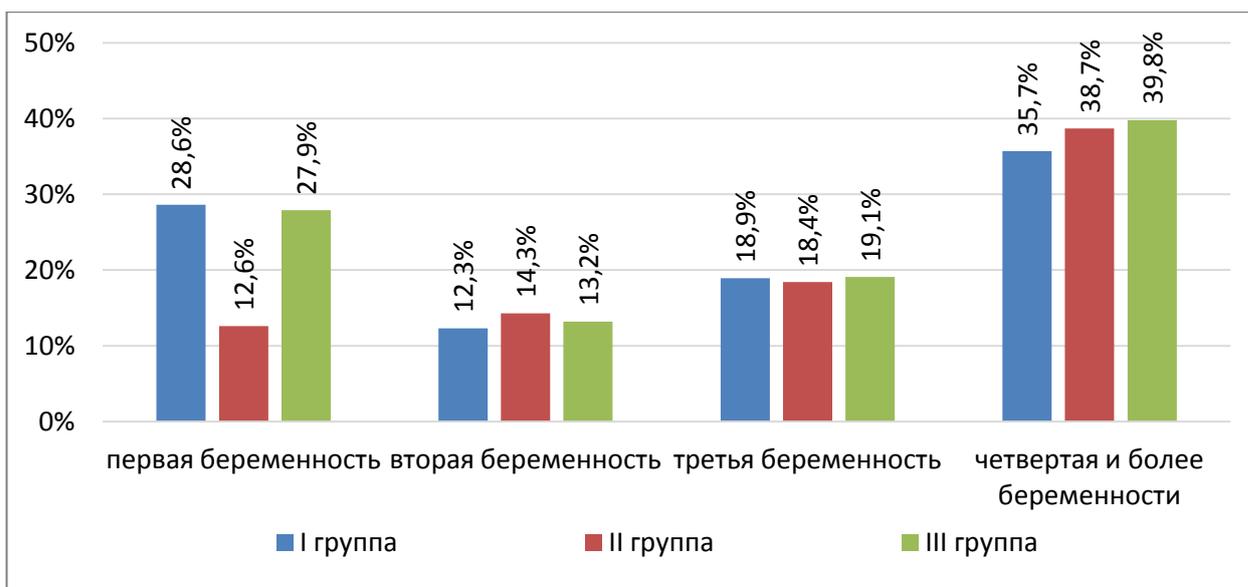
Показатели	Группы			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	I, n=98	II, n=45	III, n=30			
Половая функция						
Коитархе, лет	18,7±1,2	18,8±0,6	18,5±1,5	0,53	0,80	0,80
Половая жизнь:						
регулярная	91 (92,8)	43 (95,5)	28 (93,2)	0,54	0,93	0,68
нерегулярная	7 (7,2)	2 (4,5)	2 (6,8)			
Примечание – МЦ – менструальный цикл.						

Анализ данных о менструальной и половой функциях показал, что ни средний возраст наступления первой менструации, ни средний возраст начала половой жизни во всех группах исследования, статистически значимо не отличался ( $p > 0,05$ ).

При анализе репродуктивной функции установлено, что большинство пациенток имели беременности, при этом во всех группах наибольшее количество обследуемых относились к категории «четвертая и более беременности» (рисунок 3.2). Для 28,6% пациенток I группы и 12,6% – II беременность оказалась первой ( $p > 0,05$ ).

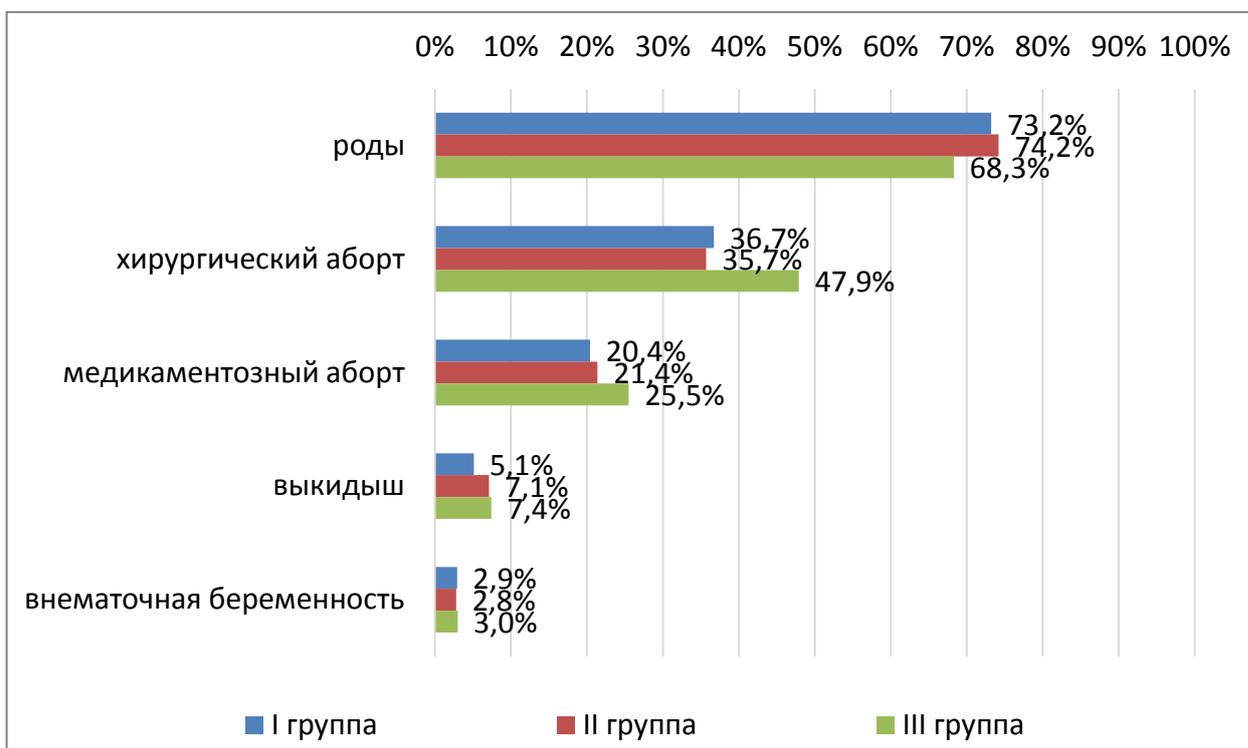
По профилю исходов предыдущих беременностей все исследуемые группы оказались сопоставимы между собой ( $df=16$ ;  $\chi^2=5,890$ ;  $p > 0,05$ ) (рисунок 3.3).

У большинства пациенток предыдущая беременность(-и) разрешалась(-ись) родами (74,2%), на втором месте по частоте исходов находились аборт (57,1%), далее – выкидыши (7,1%) и внематочные беременности (2,8%). Во всех сравниваемых группах процент пациенток, прерывавших в анамнезе предыдущие беременности хирургическим способом, оказался выше соответствующей категории медикаментозного аборта ( $p > 0,05$ ).



Примечание – статистически значимая разница показателей между группами отсутствует ( $p > 0,05$ ).

Рисунок 3.2 – Количество беременностей в анамнезе групп исследования, %



Примечание – статистически значимая разница показателей между группами отсутствует ( $p > 0,05$ ).

Рисунок 3.3 – Распределение пациенток исследуемых групп по исходам предыдущих беременностей, %

Сравнение частоты использования различных методов контрацепции (таблица 3.3) статистически значимых различий не выявило. 45,9 и 51,1% обследуемых пациенток I и II группы не использовали контрацепцию ( $p > 0,05$ ), 45,9 и 44,5% соответственно – использовали ненадежные методы контрацепции ( $p > 0,05$ ). Внутриматочные контрацептивы и календарный метод не использовал никто.

Таблица 3.3 – Методы контрацепции (n, %)

Методы	Группы			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	I, n=98	II, n=45	III, n=30			
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)			
Не использовали	45 (45,9)	23 (51,2)	28 (93,4)	0,56	<0,001	<0,001
Презерватив	16 (16,3)	7 (15,5)	0	0,91	0,041	0,040
КОК	8 (8,2)	2 (4,5)	0	0,42	0,11	0,24
Прерванный половой акт	20 (20,4)	8 (17,8)	1 (3,3)	0,71	0,028	0,13
Лактационной аменореи	1 (1,0)	0	0	0,49	0,58	–
Не указали	8 (8,2)	5 (11,1)	1 (3,3)	0,80	0,62	0,44

Структура гинекологической патологии в группах исследования представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Частота гинекологических заболеваний, n (%)

Заболевание	Группы			Уровень значимости различий		
	I, n=98	II, n=45	III, n=30	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)			
N92 Обильные, частые и нерегулярные менструации	35 (35,7)	17 (37,8)	11 (36,6)	0,81	0,92	0,92

Продолжение таблицы 3.4

Заболевание	Группы			Уровень значимости различий		
	I, n=98	II, n=45	III, n=30	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)			
N76 Воспалительные болезни вульвы и влагалища	16 (16,3)	9 (20,0)	9 (30,0)	0,77	0,17	0,47
N70.1 Хронический сальпингит и оофорит N71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки	45 (46,0)	20 (44,4)	17 (56,6)	0,87	0,30	0,30
N83 Невоспалительные поражения яичника	7 (7,1)	3 (6,7)	1 (3,3)	0,80	0,75	0,92
D25 Лейомиома матки	5 (5,1)	2 (4,4)	1 (3,3)	0,81	0,93	0,72
N80 Эндометриоз	3 (3,1)	2 (4,4)	2 (6,6)	0,94	0,72	0,92
E28.2 Синдром поликистоза яичников	1 (1,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0,84	0,58	0,84
N97 Женское бесплодие	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,49	0,58	–
N72 Воспалительная болезнь шейки матки N87 Дисплазия шейки матки N87 Лейкоплакия шейки матки	38 (38,7)	12 (26,7)	8 (26,6)	0,16	0,32	0,79

Наиболее часто в анамнезе у пациенток и основной, и контрольной групп наблюдались хронические воспалительные заболевания матки и придатков (метроэндометрит, сальпингоофорит) и другие заболевания шейки матки (цервицит, дисплазия, лейкоплакия). На третьем месте находились нарушения менструального цикла (альгодисменорея, дисменорея, гиперменорея, опсоменорея,

меноррагия). В I группу входила одна пациентка с вторичным бесплодием в анамнезе, но решившая не сохранять наступившую маточную беременность.

### 3.1.3 Соматическое здоровье

Данные о наличии соматических заболеваний у обследованных женщин представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Структура экстрагенитальных заболеваний, n (%)

Заболевание	Группы			Уровень значимости различий		
	I, n=98	II, n=45	III, n=30	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)			
Органов зрения	18 (18,4)	8 (17,8)	7 (23,3)	0,88	0,74	0,78
Желудочно-кишечного тракта	12 (12,2)	6 (13,3)	4 (13,3)	0,93	0,86	0,73
Эндокринной системы	6 (6,1)	3 (6,7)	2 (6,6)	0,81	0,75	0,64
Сердечно-сосудистой системы	2 (2,04)	1 (2,2)	0 (0,0)	0,56	0,96	0,84
Мочевыделительной системы	7 (7,1)	2 (4,4)	1 (3,3)	0,81	0,75	0,72
ЛОР-органов	7 (7,1)	2 (4,4)	2 (6,6)	0,81	0,75	0,92
Дыхательной системы	2 (2,04)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,84	0,78	0,84

Установлено, что на первом месте в структуре экстрагенитальных заболеваний были заболевания органов зрения (миопия различной степеней, астигматизм, гетеротропия и др.), далее по уменьшению доли – заболевания пищеварительной системы (гастриты, эзофагиты, желчнокаменная болезнь и др.) и заболевания эндокринной системы (гипотиреоз, сахарный диабет и др.).

Ни у одной из пациенток, вошедших в группы исследования, сопутствующая экстрагенитальная патология не являлась причиной исключения из настоящего исследования. Анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием  $\chi^2$  не выявил статистически значимых различий между распределением исследуемых в I, II и III группах и структурой экстрагенитальной патологии ( $df=8$ ;  $\chi^2=0,708$ ;  $p>0,05$ ).

Таким образом, представленная клиничко-anamnestическая характеристика I, II и III групп, показывает отсутствие каких-либо статистически значимых различий по возрастным и социальным параметрам, репродуктивной и менструальной функциям, структуре гинекологической и экстрагенитальной патологии. Сопоставимость данных групп по клиничко-anamnestическим показателям позволяет провести дальнейшую сравнительную оценку влияния медицинского вмешательства согласно протоколу настоящего исследования.

### **3.2 Сравнительная оценка клинического течения и исходов медикаментозного и хирургического аборта**

#### ***3.2.1 Оценка уровня стресса до и после аборта***

Оценка уровня стресса до прерывания беременности представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Оценка уровня стресса до аборта, n (%)

Показатели	Группы			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	I, n=98	II, n=45	III, n=30			
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)			
Норма	19 (19,4)	7 (15,5)	29 (96,6)	0,75	0,02	0,06

## Продолжение таблицы 3.6

Показатели	Группы			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	I, n=98	II, n=45	III, n=30			
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)			
Умеренный	53 (54,1)	22 (48,9)	1 (3,4)	0,69	<0,001	<0,001
Высокий	26 (26,5)	16 (35,6)	0 (0)	0,37	0,004	<0,001

При оценке психологического состояния пациенток с использованием теста на определение уровня стресса Ю.В. Щербатых, выявлено, что у большинства пациенток I и II групп имело место статистически значимое изменение психоэмоционального состояния, а именно в половине наблюдений – умеренный уровень стресса, тогда как у пациенток III группы наблюдался нормальный; высокий уровень стресса определялся у 26,5% и 35,6% пациентов I и II группы соответственно, в сравнении с III группой где высокого уровня стресса не наблюдалось.

Оценка уровня стресса после прерывания беременности представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Оценка уровня стресса после аборта, n (%)

Показатели	Группы			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	I, n=98	II, n=45	III, n=30			
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)			
Норма	37 (37,7)	1 (2,2)	29 (96,6)	<0,001	<0,001	<0,001
Умеренный	60 (61,2)	2 (4,4)	1 (3,4)	<0,001	0,53	0,72
Высокий	1 (1,1)	42 (93,4)	0 (0)	<0,001	<0,001	0,53

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% ( $p<0,001$ ).

### ***3.2.2 Частота побочных эффектов и осложнений при аборте***

В группе пациенток, прервавших беременность медикаментозным методом (I группа), средняя продолжительность аменореи составила  $53,3\pm 3,2$  дней от первого дня последней менструации. В группе пациенток, которым был выполнен хирургический аборт (II группа) длительность аменореи оказалась  $60,1\pm 3,8$  ( $p=0,19$ ).

Частота и структура побочных эффектов представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Частота и структура побочных эффектов при аборте, n (%)

Показатели	Группы		p <sub>1-2</sub>
	I, n=98	II, n=45	
	абс. (%)	абс. (%)	
Боли внизу живота	31 (31,6)	20 (44,4)	0,14
Обильные кровянистые выделения	9 (9,2)	6 (13,3)	0,65
Озноб, температура	4 (4,1)	3 (6,6)	0,30
Тошнота, рвота	3 (3,1)	1 (2,2)	0,79
Диарея	7 (7,1)	0 (0,0)	0,16
Всего побочных эффектов	52 (53,1)	30 (66,7)	0,18

В 46,9% (46/98) случаев, медикаментозный аборт протекал без побочных эффектов. Средняя длительность кровотечения составила  $12,7\pm 3,05$  дней.

Чаще всего встречались такие побочные эффекты: интенсивные боли внизу живота (31,6%) требующие применения обезболивающих препаратов; обильные кровянистые выделения (9,2%) – была рекомендована гемостатическая терапия, с использованием утеротонических препаратов; диспепсические расстройства в виде диареи, зачастую проявлялись после приема мизопростола (7,1%), медикаментозной терапии не требовали, купировались самостоятельно; озноб и повышение температуры тела (4,1%); тошнота, рвота (3,1%), с целью профилактики всем пациенткам была рекомендована 1 таблетка лекарственного препарата метоклопромид. Средняя длительность кровотечения в данной группе составляла  $12,7 \pm 3,05$  дней.

В 55,6% (15/45) случаев хирургический аборт протекал без побочных эффектов ( $p=0,18$ ). Средняя длительность кровотечения составила  $8,3 \pm 2,8$  дней ( $p < 0,001$ ). Чаще всего встречались такие побочные эффекты как интенсивные боли внизу живота (44,4%), требующие применения нестероидных противовоспалительных препаратов; обильные кровянистые выделения (13,3%), при которых так же использовалась гемостатическая терапия с применением утеротонических лекарственных средств; озноб, температура (6,6%), тошнота, рвота (2,2%) – с целью коррекции, которой использовался лекарственный препарат метоклопромид. Средняя длительность кровотечения в данной группе составляла  $8,3 \pm 2,8$  дней.

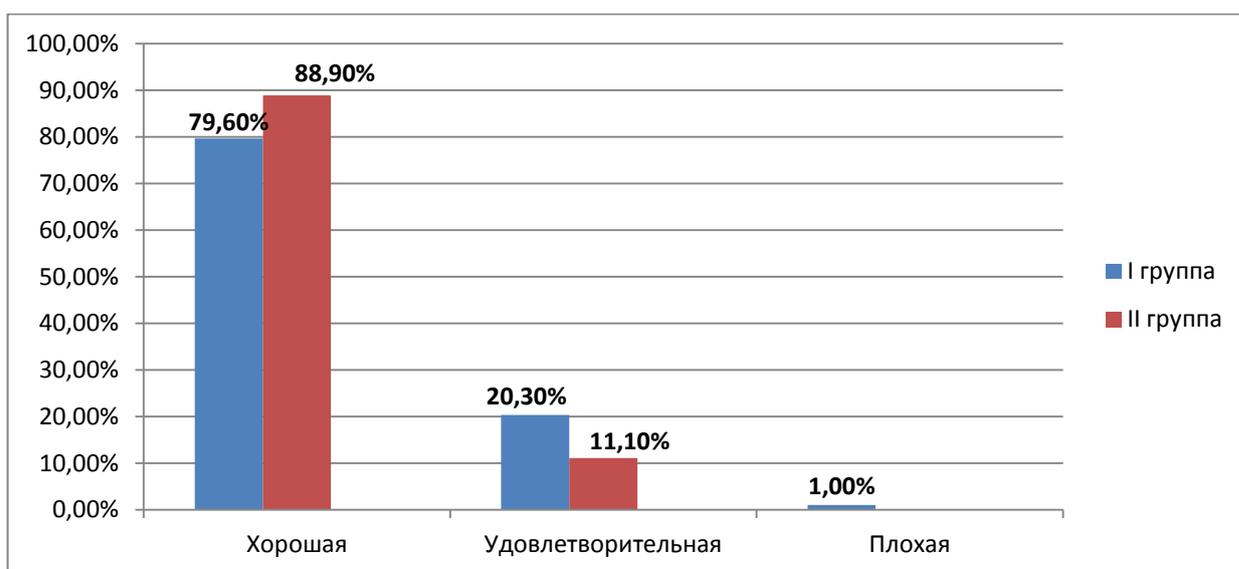
В 82,7% (81/98) случаев, медикаментозное прерывание беременности было выполнено без осложнений. Этот показатель составил 82,2% (37/45,  $p=0,86$ ) наблюдений при хирургическом прерывании беременности. Случаев прогрессирования беременности в обеих группах выявлено не было. Частота и структура осложнений аборта представлена в таблице 3.9.

Из значимых осложнений отмечены кровотечения в 9,2 и 13,3% наблюдений соответственно ( $p=0,65$ ), неполный аборт и гематометра, потребовавшие инструментальной ревизии полости матки, в группе медикаментозного аборта 6% (суммарно). Воспалительные осложнения в виде метроэндометрита преобладали в группе хирургического аборта (4,4%), но без статистически значимой разницы по сравнению с медикаментозным (1,1%,  $p=0,49$ ).

Таблица 3.9 – Частота и структура осложнений аборта, n (%)

Показатели	Группы		p <sub>1-2</sub>
	I, n=98	II, n=45	
	абс. (%)	абс. (%)	
Кровотечение	9 (9,2)	6 (13,3)	0,65
Неполный аборт	2 (2,0)	0 (0,0)	0,84
Гематометра	4 (4,1)	0 (0,0)	0,41
Аллергическая реакция	1 (1,0)	0 (0,0)	0,69
Метроэндометрит	1 (1,0)	2 (4,4)	0,49
Всего осложнений	17 (17,4)	8 (17,8)	0,86

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 (рисунок 3.4).



Примечание – статистически значимая разница показателей между группами отсутствует (p>0,05).

Рисунок 3.4 – Субъективная переносимость течения аборта, %

### 3.3 Оценка показателей специального лабораторного исследования

#### 3.3.1 Оценка процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в эритроцитах и плазме крови

Данные показателей процессов ПОЛ у женщин до начала аборта I и II группы в сравнении с женщинами с желанной беременностью – III группы, представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Показатели процессов перекисного окисления липидов до выполнения аборта, M±SD

Показатель	Реф. значения	I+II группа, n=143	III группа, n=30	Δ по отношению к III группе, % (p)
МДА	101	131,5±12,1	102,5±15,1	+22 (<0,001)
ИДС гептан	0,15	0,15±0,02	0,16±0,02	-6,6 (<0,001)
ДК гептан	0,3	0,43±0,08	0,31±0,09	+38,7 (<0,001)
СТ+КД гептан	0,2	0,25±0,03	0,20±0,06	+25,0 (<0,001)
ШО гептан	0,02	0,04±0,006	0,02±0,008	+100,0 (<0,001)
ИДС ип.	1,12	1,17±0,25	1,12±0,25	+4,3 (0,38)
ДК ип.	0,47	0,51±0,07	0,48±0,07	+6,2 (0,042)
СТ+КД ип.	0,29	0,30±0,03	0,29±0,03	+3,3 (0,35)
ШО ип.	0,14	0,18±0,04	0,14±0,04	+22,2 (<0,001)

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. – шиффовы основания в гептановой и изопропанольной фазах.

Как видно из таблицы 3.10, при сравнении женщин с нежеланной и желанной беременностью уровень почти всех свободных радикалов, относящихся к первичным и вторичным продуктам метаболизма, оказался статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше в I+II группе.

Так, наибольшей разницей между указанными группами и контролем отличались такие показатели как шиффовы основания в гептановой (+100,0%,  $p < 0,001$ ) и изопропанольной (+22,2%  $p < 0,001$ ) фазах, диеновые конъюгаты в гептановой фазе (+38,7%,  $p < 0,001$ ), сумма кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой фазе (+25,0%,  $p < 0,001$ ) и малоновый диальдегид (+22%,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует об активации процессов ПОЛ у пациенток с нежеланной беременностью уже перед прерыванием беременности.

Данные функционирования антиоксидантной системы организма женщин представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Состояние антиоксидантной защиты до выполнения аборта,  $M \pm SD$

Показатель	Реф. значения и единицы измерения	I+II группа (n=143)	III группа (n=30)	$\Delta$ по отношению к III группе, % (p)
Супероксид-дисмутаза	41% торможения	41,3 $\pm$ 5,23	41,7 $\pm$ 5,23	-1,0 (0,57)
Глутатион-S-трансфераза	552,0 мкмоль/мл в мин	542,7 $\pm$ 43,1	550,4 $\pm$ 37,1	-1,4% (0,08)
Витамин E	8,5 мкг/мл	8,42 $\pm$ 0,29	8,45 $\pm$ 0,19	-0,3% (0,62)
Витамин A	0,83 мкг/мл	0,85 $\pm$ 0,13	0,84 $\pm$ 0,11	+1,2% (0,32)

В исследуемых группах и уровень основных витаминов, и уровень ферментных систем оказался сопоставим.

Таким образом, нежеланная беременность сопровождается статически значимым увеличением окислительного стресса по сравнению с женщинами с желанной беременностью ( $p < 0,001$ ).

**3.3.2 Оценка процессов перекисного окисления липидов  
и антиоксидантной системы в эритроцитах и плазме крови у женщин,  
после прерывания беременности**

Динамика показателей процессов перекисного окисления липидов у женщин после аборта представлена в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – 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)
ДК ип.	0,51 $\pm$ 0,07	0,55 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,08	+7,8 (0,54)	+21,6 (0,016)	+12,7 (0,049)

Продолжение таблицы 3.12

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)
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.						

У женщин на фоне медикаментозного и хирургического аборта наблюдались статистически значимые изменения в концентрациях свободных радикалов – первичных и вторичных продуктов ПОЛ – причем более выраженные при хирургическом прерывании беременности. Так, повышение уровней малонового диальдегида было статистически значимым в обеих группах, но в 2 раза выше при хирургическом по сравнению с медикаментозным абортom – +21,0% ( $p<0,001$ ) против +11,0% ( $p<0,001$ ), шиффовых оснований в гептановой и изопропанольной фазах +22,2% ( $p<0,001$ ) против +11,1% ( $p=0,38$ ) и существенное превышение показателей наблюдалось среди диеновых конъюгатов в гептановой – +46,5% ( $p<0,001$ ) против +7,8% ( $p=0,54$ ) и изопропанольной фазах +21,6% ( $p=0,016$ ) против +7,8% ( $p=0,54$ ) со статистически значимой разницей между группами +23,5% ( $p<0,001$ ) и +12,7% ( $p=0,049$ ) соответственно.

Изменения концентраций вторичных продуктов ПОЛ (суммы сопряженных триенов и кетодиенов, шиффовых оснований в гептановой и изопропанольной фазах) в I и II группе оказались статистически не значимы ( $p>0,05$ ).

Оценка антиоксидантной активности плазмы крови представлена в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – 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 $\pm$ 5,23	37,9 $\pm$ 3,05	37,1 $\pm$ 4,32	-8,2 (0,59)	-10,6 (0,05)	-2,1 (0,82)
Глутатион-S- трансфераза, мкмоль/мл/мин	542,7 $\pm$ 3,1	480,0 $\pm$ 42,1	479,0 $\pm$ 42,3	-12,4 (0,05)	-11,9 (0,05)	-11,7 (0,05)
Витамин E, мкг/мл	8,42 $\pm$ 0,29	8,43 $\pm$ 0,07	8,40 $\pm$ 0,17	-0,0 (0,75)	-0,0 (0,71)	-0,0 (0,72)
Витамин A, мкг/мл	0,85 $\pm$ 0,13	0,83 $\pm$ 0,01	0,84 $\pm$ 0,09	-0,0 (0,71)	-0,0 (0,71)	-0,0 (0,70)

В обеих сравниваемых группах концентрация глутатион-S-трансферазы статистически значимо снизилась. Аналогичные изменения динамически были установлены и для уровня супероксиддисмутаза, но только в отношении II группы. Уровень витамина E и A после аборта остался неизменным.

Таким образом, после выполнения аборта наблюдается активация ПОЛ, однако наиболее выраженный процесс выявлен во II группе – повышение уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгат в гептановой фазе; диеновых конъюгат в изопропанольной фазе. Наблюдалось также снижение уровня супероксиддисмутазы при выполнении хирургического аборта. То есть, пациентки, которые перенесли хирургический аборт, подвергаются более выраженному оксидативному стрессу.

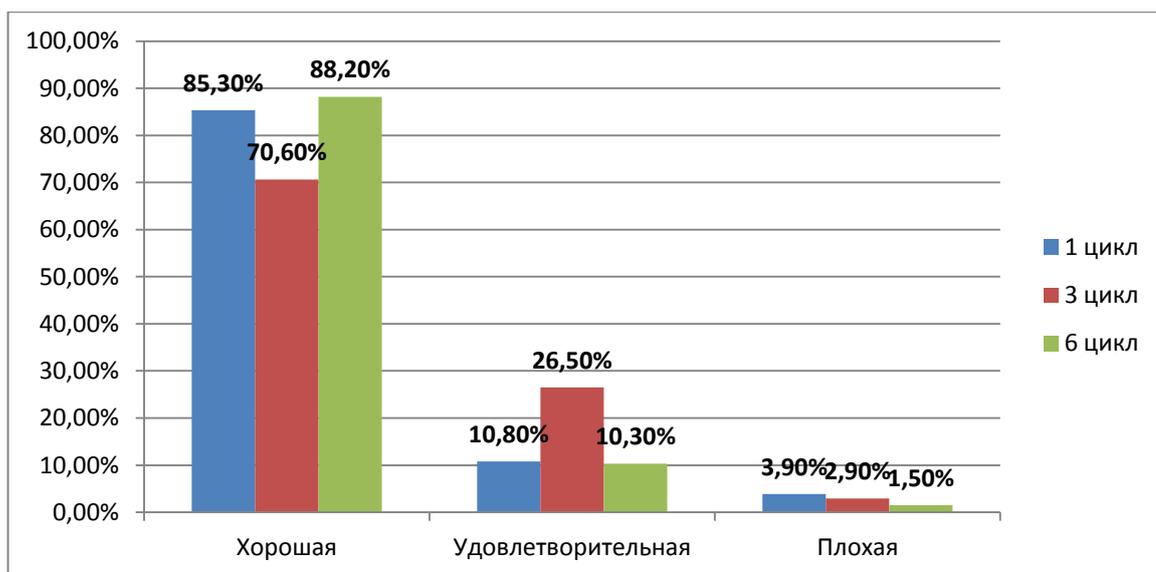
### 3.4 Клиническая переносимость, частота побочных эффектов, эффективность гормональной контрацепции после прерывания беременности

Контрацептивная эффективность в обеих группах составила 100% за период наблюдения. К первому циклу среди пациенток, принимавших КОК и ВМК с антиоксидантами, оценивали переносимость как хорошую в 93,3% (рисунок 3.5), в то время как пациентки, использующие только КОК, отмечали хорошую переносимость в 85,3% случаев ( $p=0,20$ ) (рисунок 3.6).



Примечание – статистически значимая разница показателей между 1 и 6 циклами отсутствует ( $p>0,05$ )

Рисунок 3.5 – Субъективная переносимость КОК, в IVA группе, %



Примечание – статистически значимая разница показателей между 1 и 6 циклами отсутствует ( $p>0,05$ ); статистически значимая разница показателей между группами отсутствует ( $p>0,05$ )

Рисунок 3.6 – Субъективная переносимость КОК, в IVB группе, %

К 6 циклу эти показатели составляли 98,6% и 88,2 соответственно ( $p=0,03$ ) среди пациенток, продолжавших использовать КОК ( $n=73$  и  $n=55$  соответственно).

В ходе комплексной оценки переносимости гормональной контрацепции нами были оценены, побочные эффекты, частота которых представлена в таблице 3.14.

Так, наиболее часто встречающимися в IVA и IVB группах пациентов, в первом цикле были тошнота (8 и 19,1% соответственно), лабильность настроения (5,3 и 19,1%), сухость влагалища (4,0 и 16,2%), мастодиния (2,7 и 13,2), увеличение аппетита (2,7 и 11,8%) при общей их частоте 22,7 против 79,4% соответственно ( $p<0,001$ ). При этом 5 пациенток (7,3%) IVB группы отказались от гормональной контрацепции в первый месяц использования.

К третьему менструальному циклу, частота побочных эффектов в IVA группе имела тенденцию к снижению (до 13,3%,  $p=0,20$  по сравнению с первым циклом), однако от дальнейшего использования КОК отказались 2,7% пациенток. Напротив, в IVB группе частота побочных эффектов имела тенденцию к увеличению (до 87,3%,  $p=0,33$ ) и еще 12,7% пациенток отказались от контрацепции ( $p=0,05$  по сравнению с группой IVA).

Таблица 3.14 – Побочные эффекты, возникающие при приеме КОК, n (%)

Показатели	Группы		p
	абс. (%)	абс. (%)	
Цикл 1	IVA, n=75	IVB, n= 68	
Сухость влагалища	3 (4,0)	11 (16,2)	<b>0,03</b>
Лабильность настроения	4 (5,3)	13 (19,1)	<b>0,02</b>
Мастодиния	2 (2,7)	9 (13,2)	<b>0,04</b>
Тошнота	6 (8,0)	13 (19,1)	0,09
Увеличение аппетита	2 (2,7)	8 (11,8)	0,07
<b>Всего</b>	<b>17 (22,7)</b>	<b>54 (79,4)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Отказались от приема КОК	0 (0,0)	5 (7,3)	0,05
Цикл 3	IVA, n=75	IVB, n= 63	
Сухость влагалища	2 (2,7)	6 (9,5)	0,18
Лабильность настроения	3 (4,0)	10 (14,7)	<b>0,04</b>
Мастодиния	2 (2,7)	11 (17,5)	<b>0,008</b>
Тошнота	3 (4,0)	13 (20,6)	<b>0,006</b>
Увеличение аппетита	0 (0,0)	15 (23,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Всего</b>	<b>10 (13,3)</b>	<b>55 (87,3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Отказались от приема КОК	2 (2,7)	8 (12,7)	0,05
Цикл 6	IVA, n=73	IVB, n=55	
Сухость влагалища	1 (1,4)	8 (14,5)	<b>0,01</b>
Лабильность настроения	2 (2,7)	12 (21,8)	<b>0,002</b>
Мастодиния	1 (1,4)	6 (11,0)	<b>0,05</b>
Тошнота	0 (0,0)	2 (3,6)	0,36
Увеличение аппетита	0 (0,0)	4 (7,3)	0,07
<b>Всего</b>	<b>4 (5,5)</b>	<b>32 (58,2)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Отказались от приема КОК	0 (0,0)	15 (27,3)	<b>&lt;0,001</b>
Общая частота отказа от приема КОК за 6 мес	2 (2,7)	28 (47,3)	<b>&lt;0,001</b>

К шестому менструальному циклу наблюдалась тенденция к снижению общей частоты побочных эффектов у пациентов обеих групп по сравнению с третьим циклом, однако в IVB группе их количество было статистически значимо выше (5,5 против 58,2%,  $p < 0,001$ ), и наблюдалось статистически значимо большая частота таких из них, как лабильность настроения (21,8%), сухость влагалища (14,5%), мастодиния (11,0%) по сравнению с группой IVA. В течение 4-6 циклов использования КОК, от дальнейшей контрацепции отказались еще 27,3% пациенток IVB группы. Общая частота отказов за 6 мес составила 2,7 и 47,3% в IVA и IVB группах соответственно ( $p < 0,001$ ).

В течение 4-6 менструальных циклов после отказа от приема гормональной контрацепции у 12 пациенток (17,7%) IVB группы, вновь наступила нежеланная беременность.

Таким образом, частота побочных эффектов и отказов от выбранного метода контрацепции была статистически значимо выше среди пациенток, использующих только КОК по сравнению с теми, кто вместе с КОК принимал ВМК с антиоксидантами.

### **3.5 Оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациенток, использующих гормональную контрацепцию после прерывания беременности**

После первого цикла приема КОК у женщин обеих групп значения показателей ПОЛ были выше по сравнению с референсными (по 7 показателям из 9 для группы IVA и по всем – для IVB). В IVA группе изменения в концентрациях МДА и ИДС в гептановой фазе были статистически значимо ниже по сравнению с группой IVB. Остальные показатели значимо не отличались между группами. Данные представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Динамика показателей процессов липидпероксидации у пациенток IVA и IVB групп, 1 цикл, M±SD

Показатель	Реф. значения	IVA, n=75	IVB, n=68	Δ IVA / IVB, % (p)
МДА	101	156,6±16,0	160,7±17,3	-2,6 (<0,001)
ИДС гептан	0,15	0,14±0,09	0,17±0,08	-21,4 (0,002)
ДК гептан	0,3	0,54±0,13	0,60±0,13	-11,1 (0,07)
СТ+КД гептан	0,2	0,30±0,04	0,32±0,04	-6,6 (0,14)
ШО гептан	0,02	0,04±0,005	0,04±0,006	0 (0,68)
ИДС ип.	1,12	1,20±0,15	1,22±0,05	-1,7 (0,81)
ДК ип.	0,47	0,60±0,05	0,62±0,05	-3,3 (0,77)
СТ+КД ип.	0,29	0,29±0,09	0,31±0,04	-6,7 (0,61)
ШО ип.	0,14	0,20±0,05	0,21±0,05	-5 (0,64)

Примечание – единицы измерения МДА – нмоль/л, остальные показатели – опт. плотн. МДА – малоновый диальдегид, ИДС гептан и ИДС ип. – вещества с изолированными двойными связями 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.

После трех циклов приема КОК у пациенток IVA группы наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня МДА и ДК в гептановой и изопропанольной фазах. Данные представлены в таблице 3.16.

Наиболее существенно между группами отличались шиффовы основания в гептановой фазе, которые в группе IVA на треть (33,3%) были ниже аналогичного показателя в группе IVB ( $p < 0,001$ ). Существенно ниже были также значения ИДС и ДК в гептановой фазе и МДА. То есть, через 3 мес приема КОК прослеживается снижение выраженности окислительного стресса в организме пациенток,

принимавших КОК и ВМК, напротив, их нарастание – среди принимавших только КОК (статистически значимое по 3 показателям из 9 – МДА, ДК гептан и ШО гептан).

Таблица 3.16 – Динамика показателей процессов липидпероксидации у пациенток IVA и IVB групп, 3 цикл, M±SD

Показатель	Реф. значения	IVA, n=75	IVB, n=63	Δ IVA / IVB, % (p)
МДА	101	143,6±16,0*	170,3±14,7*	-18,6 (<0,001)
ИДС гептан	0,15	0,14±0,09	0,17±0,06	- 21,4 (<0,001)
ДК гептан	0,3	0,52±0,13*	0,64±0,09*	-23,0 (<0,001)
СТ+КД гептан	0,2	0,30±0,06	0,32±0,04	-6,7 (0,20)
ШО гептан	0,02	0,04±0,00	0,06±0,00*	-33,3 (<0,001)
ИДС ип.	1,12	1,21±0,14	1,22±0,05	-0,8 (0,14)
ДК ип.	0,47	0,58±0,04	0,65±0,04	-12,0 (<0,001)
СТ+КД ип.	0,29	0,29±0,07	0,32±0,04	-10,3 (<0,001)
ШО ип.	0,14	0,20±0,04	0,20±0,07	0 (0,37)

Примечание – единицы измерения МДА – нмоль/л, остальные показатели – ед. опт. плотн. МДА – малоновый диальдегид, ИДС гептан и ИДС ип. – вещества с изолированными двойными связями 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; \*разница статистически значима (p<0,001) между циклами 1 и 3.

Через шесть циклов приема КОК прослеживался еще более выраженный тренд к увеличению всех продуктов ПОЛ в IVB группе. Данные представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Динамика показателей процессов липидпероксидации у пациенток IVA и IVB групп, 6 цикл, M±SD

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

После 6 мес приема КОК показатели ИДС (в гептановой форме) и СТ+КД в изопропанольной форме в IVA группе соответствовали референсным и практически все значения показателей перекисного окисления липидов (кроме ШО ип.) статистически значимо были ниже по сравнению с группой IVB. Из них в наибольшей степени отличались ДК и ШО в гептановой фазе (-50,0%) и сумма кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой и изопропанольной фазах (-39,1%). На треть ниже были значения МДА (-31,6%). Остальные показатели (кроме ИДС ип.) были ниже их на четверть.

Динамика показателей антиоксидантной защиты у пациентов, использовавших КОК, представлена в таблице 3.18, из которой видно, что в группе IVA в первом цикле приема КОК показатели супероксид-дисмутазы и витамина Е и все – в группе IVB были ниже референсных значений и различий в значениях всех показателей между группами не отмечено.

После третьего цикла в группе IVA большинство показателей антиоксидантной защиты соответствовали референсным, тогда как в IVB группе оставались ниже и уровень СОД статистически значимо был ниже по сравнению с IVA (разница -10,0%,  $p < 0,001$ ).

После шестого цикла отмеченная ранее динамика в группах сохранялась, при этом к данным изменениям в IVB группе присоединились значения глутатион-S-трансферазы, которые были статистически значимо меньше по сравнению с группой IVA (разница -8,7%,  $p = 0,05$ ).

Таблица 3.18 – Динамика показателей антиоксидантной защиты у пациенток IVA и IVB групп, 1, 3, 6 цикл,  $M \pm SD$

Показатель	Реф. значения и ед. измерения	IVA	IVB	$\Delta$ IVA / IVB, % (p)
1 цикл (IVA n=75; IVB n=68)				
СОД	41% торможения	40,3±1,03	38,1±2,3	+5,4 (0,68)
Глутатион-S- трансфераза	552,0 мкмоль/мл в мин	522,3±29,8	501,6±36,7	+4,0 (0,71)
Витамин Е	8,5 мкг/мл	8,44±0,08	8,43±0,06	+0,1 (0,88)
Витамин А	0,83 мкг/мл	0,83±0,04	0,82±0,04	+1,2 (0,85)
3 цикл (IVA n=75; IVB n=63)				
СОД	41% торможения	42,1±1,45*	37,9±1,14	+10,0 ( <b>0,001</b> )
Глутатион-S- трансфераза	552,0 мкмоль/мл в мин	522,3±29,8	507,4±23,8	+2,8 (0,82)

Продолжение таблицы 3.18

Показатель	Реф. значения и ед. измерения	IVA	IVB	$\Delta$ IVA / IVB, % (p)
Витамин Е	8,5 мкг/мл	8,44±0,08	8,42±0,05	+0,2 (0,86)
Витамин А	0,83 мкг/мл	0,84±0,03*	0,82±0,02	+2,4 (0,81)
6 цикл (IVA n=75; IVB n=55)				
СОД	41% торможения	42,7±2,23**	38,3±1,07	+10,3 (0,02)
Глутатион-S- трансфераза	552,0 мкмоль/мл в мин	560,4±31,5**	511,7±31,8	+8,7 (0,05)
Витамин Е	8,5 мкг/мл	8,52±0,07**	8,42±0,08	+1,2 (0,83)
Витамин А	0,83 мкг/мл	0,85±0,04**	0,81±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 с антиоксидантами совместно с КОК привело к снижению активности процессов ПОЛ и повышению антиоксидантного потенциала плазмы крови. Эти процессы способствовали возникновению меньшего числа побочных эффектов при приеме КОК и существенному повышению приверженности к данному методу контрацепции.

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 3.19). 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.

Таблица 3.19 – 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.

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%).

### Резюме

Проведенный анализ показал, что пациентки вне зависимости от возраста, социального статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, наличия соматической патологии с одинаковой частотой обращаются для решения вопроса о прерывании беременности.

При обращении в медицинскую организацию для прерывания нежеланной беременности у 80,6% женщин перед медикаментозным абортом и у 84,5% – перед хирургическим наблюдался умеренно повышенный и высокий уровень психоэмоционального стресса. В 82,7 и 82,2% случаев медикаментозное

и хирургическое прерывание было выполнено без осложнений с хорошими (79,6%) и удовлетворительными (20,3%) показателями переносимости медикаментозного метода и аналогичными (88,9 и 11,1% соответственно) показателями хирургического прерывания беременности.

Однако при изучении процессов ПОЛ-АОЗ выявлено, что пациентки, которые перенесли хирургический аборт, подвергаются более выраженному оксидативному стрессу.

Прием пациентками КОК совместно с ВМК для коррекции выявленных нарушений процессов ПОЛ-АОЗ после аборта способствовал выраженному протективному действию – снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению антиоксидантного потенциала плазмы крови, что привело к статистически значимому снижению у них частоты побочных эффектов по сравнению с пациентками, принимавшими только КОК, вследствие чего они значимо реже отказывались от использования контрацепции (в 2,7 против 47,3% случаев к 6-му циклу соответственно).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкий выбор средств контрацепции, использование современных методов женщинами России все еще является недостаточным (26%), что нередко сопровождается наступлением нежеланной беременности и ее прерыванием. Однако, даже в случаях приемлемого отношения к КОК, 42% женщин отказываются от дальнейшего их использования в первые месяцы по причине побочных эффектов [20]. Поэтому изучение возможности снижения их частоты и повышения приверженности к гормональной контрацепции является актуальным.

Настоящее исследование посвящено патогенетическому обоснованию применения препаратов для медикаментозного прерывания беременности и постабортной гормональной контрацепции. Гипотеза исследования состояла в том, что нежеланная беременность и ее прерывание приводят к психоэмоциональному и оксидативному стрессу, которые сопровождаются нарушениями перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, вызывая увеличение частоты побочных эффектов при приеме КОК после аборта, что может служить причиной отказа от выбранного метода контрацепции.

В соответствие с этим, целью исследования явилось: изучить патогенетические механизмы окислительного стресса в организме женщины при нежеланной беременности и ее прерывании, улучшить переносимость и повысить приверженность к гормональной контрацепции после аборта.

Первая часть исследования была посвящена изучению и проведению сравнительной оценки показателей психоэмоционального состояния и окислительного стресса у женщин, прервавших беременность медикаментозным и хирургическим способом.

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 клинико-анамнестических характеристик женщин, показал их сопоставимость.

Социально-клинический «портрет» пациенток с нежеланной беременностью не отличался от других исследований – они находились в активном репродуктивном возрасте ( $28,2\pm 7,2$ ;  $30\pm 8,5$  и  $31\pm 8,2$  лет соответственно), проживали в городе (более 90%), большинство из них имели высшее образование и работали (63,2; 66,7 и 73,4%,  $p>0,05$ ), были замужем (65,8, 60 и 71% соответственно,  $p>0,05$ ) и рожавшими (73,2, 74,2 и 68,3%,  $p>0,05$ ) – что совпадает с результатами исследования Smith C. et al. (2019), в котором женщины, перенесшие аборт, с большей вероятностью были городскими жителями, имели более высокий уровень образования, большинство не использовали контрацепцию [84, 91].

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что становление менструальной и половой функций соответствовали популяционным, большинство пациенток ранее имели беременности, при этом во всех группах наибольшее количество обследуемых относились к категории «четвертая и более беременности», а первой беременность оказалась у 28,6% пациенток I группы и у 12,6% – II ( $p>0,05$ ). Предыдущая (-ие) беременность (-и) разрешалась (-ись) родами (74,2%), на втором месте по частоте исходов находились аборты (57,1%), далее – выкидыши (7,1%) и внематочные беременности (2,8%).

Сравнение частоты использования методов контрацепции до аборта статистически значимых различий не выявило. 45,9 и 51,1% обследуемых пациенток I и II группы не использовали контрацепцию ( $p=0,57$ ), 20,4 и 17,8% соответственно использовали ненадежные методы (прерванный половой акт) ( $p=0,71$ ), 16,3 и 15,5% – применяли барьерный метод (презерватив) ( $p=0,91$ ). Современными методами, такими как КОК пользовались 8,2 и 4,5% ( $p=0,42$ ) соответственно, ВМС – не использовал никто. Полученные данные согласуются с исследованием L. Alemu et al. (2020), в котором только 41,3% женщин, обращающихся за искусственным прерыванием беременности, использовали ранее контрацепцию. При этом распространенность повторных индуцированных

абортов составляла 42,2-43,1% [117, 123]. Женщины, прибегавшие к абортам, отдавали приоритет методам с более низкой эффективностью или негормональным альтернативам (ОШ=2,0, 95% ДИ:1,3-3,2) [107], как и в настоящем исследовании.

При анализе гинекологического анамнеза выявлено, что у пациенток и основных и контрольной групп наблюдались хронические воспалительные заболевания матки и придатков (метроэндометрит, сальпингоофорит) (16,3, 20,0 и 30,0% соответственно,  $p>0,05$ ) и заболевания шейки матки (цервицит, дисплазия, лейкоплакия) (38,7, 12,0 и 8,0% соответственно,  $p>0,05$ ). На третьем месте находились нарушения менструального цикла (альгодисменорея, дисменорея, гиперменорея, опсоменорея, меноррагия) (35,7, 37,8 и 36,6%,  $p>0,05$ ). При анализе соматического статуса установлено, что на первом месте по распространенности были заболевания органов зрения (миопия различной степеней, астигматизм, гетеротропия и др.) (18,4, 17,8 и 23,3% соответственно,  $p>0,05$ , далее по уменьшению распространенности – заболевания пищеварительной системы (гастриты, эзофагиты, желчнокаменная болезнь и др.) и заболевания эндокринной системы (гипотиреоз, сахарный диабет и др.).

Стрессовые ситуации повсеместно распространены в современном мире. Однако классическое определение понятия стресса по Гансу Селье, гласит, стресс – это неспецифический ответ организма на любое воздействие. Таким образом, под понятие стресс попадает не только нервное перенапряжение, которое может проявляться в виде страха, ненависти и гнева, но и противоположные им эмоции – любовь и радость [74].

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 абортom у 80,6% (79/98) пациенток и пред хирургическим – у 84,5% (38/45),  $p = 0,75$ .

Общепризнано, что сама по себе беременность является серьезным вызовом для организма женщины [11, 18, 24]. Поэтому некоторое повышение общего уровня стресса у беременных не вызывает каких-либо противоречий с общей концепцией стресса [131, 137]. Когда пациент попадает в стрессовую ситуацию, вслед за развитием стресса возникает чувство сопротивления на фактор стресса, где организм либо выйдет из психоэмоционального напряжения, либо наступит фаза истощения борьбы со стрессом, вследствие чего могут развиваться различные заболевания [70, 74].

О наличии психических расстройств, связанных с нежеланной беременностью и абортom, свидетельствуют данные многочисленных исследований, хотя многими авторами они отрицаются, поскольку могут иметь место еще до наступления беременности. Однако в одной из последних работ утверждается, что предстоящим абортom было объяснено 18,6, 20,7 и 16,8% депрессивных, тревожных и стрессовых симптомов соответственно, а в другой – что эмпирическое измерение «психологического бремени», которое испытывают люди, обращающиеся за абортom, с помощью валидированной шкалы показало связь с воспринимаемым стрессом ( $\beta = 1,71$ ), генерализованной тревогой ( $\beta = 3,52$ ) и депрессивными симптомами ( $\beta = 0,93$ ) [100].

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, уравновешивающих 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 [109].

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 кровотечения 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,  $p=0,49$ ). Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными другими исследователями. Так, Niinimäki et al. (2011) указывают, что у 15,4% было диагностировано кровотечение, у 2,0% – возникла инфекция, у 10,2% – неполный аборт [93]. В обзоре I. Carlsson et al. (2020) указывается частота инфекционных осложнений менее 5% после хирургического аборта и 1,4% – после медикаментозного.

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. В обзоре, анализирующем психологические исходы медикаментозного и хирургического аборта в первом

триместре, утверждается, что некоторые исследования продемонстрировали несколько более высокий уровень тревожности и депрессии после хирургических методов по сравнению с медикаментозными [95], что косвенно подтверждает результаты, полученные в настоящей работе.

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.

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 E и A после аборта остались неизменными в обеих группах.

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.

Свободные радикалы, реагируя с ненасыщенными липидными мембранами, способствуют образованию липидных перекисей, окисляя восприимчивые группы белков и нуклеиновых кислот, при этом избыток активных форм кислорода негативно влияет на все клеточные структуры. Процесс липидпероксидации занимает одну из главнейших ролей в патогенезе стресса и ведет к формированию

«застойного» эмоционального возбуждения в коре головного мозга и к стойкому нарушению механизмов саморегуляции [85, 100].

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.

Стойкое нарушение механизмов саморегуляции, возникающее как результат формирования «застойного» эмоционального возбуждения в коре головного мозга [113] может привести к тому, что любое дополнительное воздействие (в частности, раннее начало использования гормональной контрацепции после аборта) может усугубить эти нарушения, что явилось предметом второй части настоящего исследования.

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.

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.

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,  $p=0,05$ ).

В течение 4-6 менструальных циклов после отказа от приема гормональной контрацепции у 12 пациенток (17,7%), вновь наступила нежеланная беременность.

То есть, побочные эффекты КОК явились частой причиной отказа от дальнейшего их использования.

Полученные результаты, нашли подтверждение в отечественной литературе – только 72% пациенток, после консультации у врача акушера-гинеколога по вопросам контрацепции начнут использовать КОК, практически треть этих пациенток откажется от дальнейшего использования в течении первого цикла использования, столкнувшись с появлением побочных эффектов [14].

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.

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.

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.

### Резюме

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.

## ВЫВОДЫ

1. При нежеланной беременности наблюдается умеренно повышенный и высокий уровень психоэмоционального стресса у 80,6% женщин перед медикаментозным абортом 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 СОКРАЩЕНИЙ**

- АОЗ – антиоксидантная защита
- ГК – гормональная контрацепция
- Г-S-T – глутатион-S-трансфераза
- ДК – диеновые конъюгаты
- ИДС – вещества с изолированными двойными связями
- КОК – комбинированный оральные контрацептив
- ЛПО – липидпероксидация
- МДА – малоновый диальдегид
- СОД – супероксиддисмутаза
- СТ+КД – сумма сопряженных триенов и кетодиенов
- ХМА – хлормадинона ацетат
- ЭЭ – этинилэстрадиол

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агабабян, Л.Р. Особенности течения медикаментозного прерывания беременности у женщин с рубцом на матке / Л.Р. Агабабян, С.С. Гайибов, З.А. Носирова // International Scientific review. – 2017. – № 2. – С. 102-103.
2. Аксентьева, А.В. Изменения гемостаза на фоне гормональной контрацепции после медикаментозного прерывания маточной беременности малых сроков / А.В. Аксентьева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – Т. 67, № 1-2. – С. 25-29.
3. Атыканов, А.О. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты при гиперпластических процессах эндометрия у женщин / А.О. Атыканов, Г.У. Асымбекова, А.А. Масыбаева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 44-49.
4. Боровкова, Е.И. Планирование семьи и преконцепционное консультирование / Е.И. Боровкова // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 131-134.
5. Быковченко, И. От планирования беременности до борьбы с депрессией / И. Быковченко // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2018. – № 9. – С. 90-92.
6. Вереина, Н.К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности / Н.К. Вереина, С.П. Синицын, В.С. Чулков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 43-45.
7. Влияние искусственного прерывания беременности на репродуктивные возможности женщин / А.Г. Алехина, Ю.А. Петров, А.Е. Блесманович, Е.М. Галушенко // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – № 1. – С. 15-19.
8. Всемирная организация здравоохранения. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. – 2-е издание. – ВОЗ, 2013. – 132 с.

9. Галущенко, Е.М. Медикаментозный аборт и контрацепция после него / Е.М. Галущенко, Ю.А. Петров, И.Г. Арндт // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 4. – С. 204-208.
10. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимающих половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагенами / А.Ш. Бышевский, В.А. Полякова, И.А. Карпова [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2012. – Т. 287, № 28. – С. 58-62.
11. Гладина, В.С. Социально-психологические последствия аборта: Российская практика / В.С. Гладина // Практики заботы в современном обществе : материалы Всероссийской научно-практической конференции, 21.12.2016 г. – Саратов, 2017. – С. 84-86.
12. Глутатионзависимые ферменты и глутатион при бесплодии мужчин с различной массой тела / Л.И. Колесникова, О.А. Вантеева, Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 1. – С. 12-16.
13. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN / Д.В. Блинов, Т.И. Ушакова, Н.А. Макацария [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 36-48.
14. Григорьева, Н.В. Возможности повышения комплаентности женщин к приему гормональных контрацептивов / Н.В. Григорьева // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 30-33.
15. Григорьева, Н.В. Гормональная реабилитация в комплексе с витаминами-антиоксидантами после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности раннего срока / Н.В. Григорьева // Фундаментальная наука в современной медицине : материалы сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых / под редакцией А.В. Сикорского, О.К. Дорониной, Т.В. Горлачевой, Ф.И. Висмонта, 03.03.2017 г. – Минск: БГМУ, 2017. – С. 75-80.

16. Григорьева, Н.В. Клинико-гематологические особенности применения гормональных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности раннего срока / Н.В. Григорьева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 38-47.
17. Григорьева, Н.В. Состояние гемостаза и липидпероксидации у женщин, принимающих КОК с антиандрогенным эффектом / Н.В. Григорьева, Т.А. Хвощина // Современные медицинские исследования : сборник статей XXIII Международной научной медицинской конференции, 24.09.2018 г. – Кемерово: изд. дом «Плутон», 2018. – С. 8-12.
18. Гурина, Е.В. Особенности психологического статуса женщин при медикаментозных и хирургических абортах / Е.В. Гурина, М.Б. Охупкин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 45-47.
19. Дикке, Г.Б. Аборты и контрацепция в России на фоне демографического кризиса / Г.Б. Дикке, Л.В. Ерофеева, Е.Л. Яроцкая // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 51. – С. 4-11.
20. Дикке, Г.Б. Как уменьшить количество побочных эффектов КОК и повысить приверженность к ним: простые советы практическим врачам / Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2016. – № 2. – С. 10-13.
21. Дикке, Г.Б. Контраверсии безопасного и небезопасного аборта / Г.Б. Дикке, М.Б. Хамошина // Доктор.Ру. – 2014. – Т. 96, № 8-1. – С. 73-77.
22. Дикке, Г.Б. Отказ от ранее выбранного метода контрацепции и стратегии повышения приверженности / Г.Б. Дикке // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 54-60.
23. Дикке, Г.Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности / Г.Б. Дикке // Практическая медицина. – 2017. – № 7. – С. 35-40.
24. Дикке, Г.Б. Профилактика повторной нежелательной беременности, выбор метода контрацепции / Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 81-87.

25. Долгая, Г.В. Сравнительная оценка хирургического и медикаментозного абортов / Г.В. Долгая // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – № 7. – С. 22-24.
26. Дорофиенко, Н.Н. Процессы липидпероксидации и система антиоксидантной защиты в крови пуповины новорожденных при цитомегаловирусной инфекции в период беременности / Н.Н. Дорофиенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 70. – С. 74-77.
27. Имплантационная контрацепция – новый этап в планировании семьи / Ю.А. Петров, И.Г. Арндт, А.Г. Алехина, А.Е. Блесманович // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 10. – С. 18-22.
28. Калашникова, И.В. Контрацепция как метод профилактики аборта / И.В. Калашникова, А.Н. Мищенко, М.И. Черватюк // International Scientific Review. – 2018. – Т. 40, № 1. – С. 60-61.
29. Капустин, Р.В. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, А.В. Тиселько // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 461-471.
30. Князева, Т.П. К вопросу об эффективности и ранних осложнениях после проведения медикаментозного аборта / Т.П. Князева, Ю.А. Денисенко // Новые технологии в акушерстве и гинекологии : сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции, 20-21.05.2019 г. / Ответственный редактор Т.Ю. Пестрикова. – Хабаровск: изд. ДВГМУ, 2019. – С. 109-114.
31. Князева, Т.П. Социально-биологический портрет пациентки, прервавшей беременность методом медикаментозного аборта / Т.П. Князева, Ю.А. Денисенко // Новые технологии в акушерстве и гинекологии : сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции, 20-21.05.2019 г. / Ответственный редактор Т.Ю. Пестрикова. – Хабаровск: изд. ДВГМУ, 2019. – С. 114-121.

32. Ковалёв, Е.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность амниотической жидкости как ключевой биохимический процесс при беременности / Е.В. Ковалёв, Е.В. Спиридонова // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции, 01.06.2018 г. / Главный редактор С.С. Лазуко. – Витебск: ВГМУ, 2018. – С. 127-131.
33. Комплексная реабилитация женщин после позднего аборта по медицинским показаниям / Е.Н. Кравченко, Е.В. Коломбет, М.В. Набока [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 3. – С. 27-31.
34. Контрацепция после аборта: как сделать правильный выбор? / Ю.Э. Доброхотова, М.Р.К. Нариманова, С.А. Хлынова [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 205-209.
35. Куземин, А.А. Медикаментозный аборт в ранние сроки беременности / А.А. Куземин, Г.Б. Дикке // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 2. – С. 42-49.
36. Кузнецова, И.В. Индивидуальный выбор гормонального контрацептивного средства / И.В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 1 (376). – С. 6-14.
37. Ланкин, В.З. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 97-105.
38. Макацария, А.Д. Влияние дефицита магния на качество жизни женщин, использующих гормональную контрацепцию / А.Д. Макацария, Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 87-96.
39. Марупова, С.И. Дегградация белков и свободнорадикальных процессов у женщин с патологией амниона / С.И. Марупова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 3. – С. 73-77.
40. Медикаментозное прерывание беременности. Клинические рекомендации МЗ РФ (протокол лечения). – Москва, 2015. – 29 с.

41. Медикаментозный аборт. Описание клинического случая осложнения / М.И. Дедуль, Н.С. Ивкова, Е.Д. Кожар, О.И. Прусакова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : сборник материалов 70-й научной сессии сотрудников университета УО «Витебский государственный медицинский университет», 28-29.01.2015 г. – Витебск: ВГМУ, 2015. – С. 125-127.
42. Набиева, Л.В. Современные проблемы гормональной контрацепции / Л.В. Набиева, Н.В. Григорьева, Г.А. Василькова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2019. – Т. 1, № 2 (25). – С. 43-47.
43. Национальный проект «Демография». Утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24 декабря 2018 года № 16) / Минтруд РФ. – URL: <https://mintrud.gov.ru/>.
44. Необходимость лабораторного контроля при назначении беременным витаминно-минеральных комплексов / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Н.И. Гергель [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 37, № 2. – С. 138-141.
45. Новгинов, Д.С. Прервемся ненадолго...медикаментозные аборты: почему их выполняют не везде? / Д.С. Новгинов, А.В. Иванов // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – Москва: Издательство журнала StatusPraesens. – 2019. – Т. 63, № 6. – С. 42-46.
46. Общая антиоксидантная активность, уровень фермента первой линии антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 плазмы крови у беременных в различные сроки беременности / О.С. Безрукова, И.И. Павлюченко, Е.А. Коков [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 6-12.

47. Олина, А.А. Головная боль как критерий выбора гормональной контрацепции / А.А. Олина, Т.А. Метелева, Т.П. Шевлюкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 34-40.
48. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности : методические рекомендации / А.П. Момот, М.Г. Николаева, Г.В. Сердюк [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 3-2. – С. 2-37.
49. Пак, В.Е. Мифепристон и мизопропрост: вместе или отдельно? / В.Е. Пак, К.И. Ли // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 83-86.
50. Панарина, О.В. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста больных синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) / О.В. Панарина // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 88-92.
51. Патогенетическое обоснование коррекции гемостатических сдвигов на фоне контрацептивных гормональных систем / И.А. Карпова, В.А. Полякова, А.М. Чернова [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2016. – Т. 12, № 1 (62). – С. 62-64.
52. Петров, Ю.А. Клинические особенности течения беременности, родов и послеродового периода у первородящих повторнобеременных женщин (обзор литературы) / Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-5. – С. 719-723.
53. Петров, Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита / Ю.А. Петров // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Т. 158, № 2. – С. 113-118.
54. Петров, Ю.А. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) / Ю.А. Петров, Т.Ю. Байкулова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-5. – С. 727-731.

55. Петров, Ю.А. Специфика репродуктивного и контрацептивного поведения студентов медицинского университета / Ю.А. Петров // Валеология. – 2016. – № 2. – С. 31-34.
56. Потемкина, Н.М. История открытия и применения витаминов / Н.М. Потемкина // Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации : сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 30.11-01.12.2017 г. – Москва, 2017. – С. 192-196.
57. Прерывание беременности по желанию женщины исторические, юридические и медицинские аспекты / Е.Э. Арутюнова, А.А. Арутюнова, Г.Б. Дикке, И.А. Аполихина // Фарматека. – 2017. – Т. 336, № 3. – С. 60-63.
58. Прилепская, В.Н. Возможности использования комбинированного орального контрацептива, содержащего хлормадинона ацетат, у женщин с дисменореей и симптомами гиперандрогении / В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 2. – С. 22-27.
59. Прилепская, В.Н. Современная контрацепция: от профилактики к эффективному лечению / В.Н. Прилепская, Е.Г. Назаренко // Медицинский оппонент. – 2018. – № 2. – С. 62-68.
60. Простагландины и мифепристон в стимуляции медикаментозного аборта / Т.А. Сапожникова, Ф.С. Зарудий, С.Ф. Габдрахманова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 8. – С. 35-44.
61. Радзинский, В.Е. Любая контрацепция лучше аборта / В.Е. Радзинский // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2016. – № 5. – С. 43-45.
62. Реабилитация женщин после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности / А.Г. Ящук, Л.А. Даутова, Е.М. Попова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – № 5. – С. 75-81.
63. Российская Федерация. Законы. Федеральный закон : Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ

- [принят Государственной Думой 01 ноября 2011 года : одобрен Советом Федерации 09 ноября 2011 года]. – Москва, 2011. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.
64. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Порядок оказания медицинской помощи по профилю Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) : приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/>.
65. Российская Федерация. Правительство. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов : постановление Правительства РФ № 1610 от 7 декабря 2019 года. – URL: <http://government.ru/>.
66. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи : распоряжение Правительства РФ № 2406-р от 12 октября 2019 года // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. – URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>.
67. Российская Федерация. Президент. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года : указ Президента Российской Федерации от 28 июня 2014 г. № 172-ФЗ. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
68. Сакевич, В.И. От аборта к контрацепции / В.И. Сакевич // Демоскоп Weekly. – 2016. – № 687-688. – С. 1-25.
69. Связаны ли гемостатические сдвиги у женщин на фоне приема этинилэстрадиола и дроспиренона с интенсивностью процессов липидпероксидации мембран? / И.А. Карпова, В.А. Полякова, И.В. Фомина [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18, № 4 (92). – С. 28-32.

70. Сидоренко, В.Н. Особенности психологического состояния девушек после перенесенной операции аборта / В.Н. Сидоренко, Н.Г. Аринчина, В.И. Дунай // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – Т. 23, № 5. – С. 206-209.
71. Склерокистозные яичники: современный взгляд на проблему / А.Г. Солопова, А.Д. Макацария, А.Е. Солопова, О.В. Никифорова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 57-68.
72. Соловьев, В.Г. Витамины и гемостаз / В.Г. Соловьев, А.В. Самойлов // Научный медицинский вестник Югры. – 2017. – Т. 13-14, № 3-4. – С. 48-54.
73. Сотникова, Л.С. Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии / Л.С. Сотникова, Е.В. Голубятникова // Доктор.Ру. – 2017. – Т. 138, № 9. – С. 27-32.
74. Сюсюка, В.Г. Оценка влияния переживания стресса на уровень тревожности женщин в период беременности / В.Г. Сюсюка // Научный медицинский вестник Югры. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 67-68.
75. Тимофеева, О.В. Аборты, контрацепция и дискуссия о роли женщин в обществе в политической повестке современной Польши / О.В. Тимофеева // Вестник Удмуртского университета. Социология. Политология. Международные отношения. – 2018. – Т. 2, № 4. – С. 485-494.
76. Тусупкалиев, А.Б. Медикаментозный аборт / А.Б. Тусупкалиева, А.А. Абдрахманова, А.Т. Баитова // Академический журнал Западной Сибири. – 2016. – Т. 12, № 1 (62). – С. 72.
77. Хамошина, М.Б. Послеабортная реабилитация – грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы / М.Б. Хамошина, И.С. Савельева, Е.А. Зорина // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 60-63.
78. Чичиль, Н.С. Демография: понимание подхода к демографии / Н.С. Чичиль // Academy. – 2017. – Т.18, № 3. – С. 98-99.
79. Шаповалова, Е.М. Витамин С и антиоксидантная защита / Е.М. Шаповалова, Н.С. Бессонова, А.В. Шидин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 58, № 4-1. – С. 35-38.

80. Шаповалова, Е.М. Связь гемостатических сдвигов и антиоксидантных свойств витамина Е / Е.М. Шаповалова, А.В. Шидин, Н.С. Бессонова // Наука сегодня: факты, тенденции, прогнозы : материалы международной научно-практической конференции: в 2-х частях. Научный центр «Диспут». 22.06.2016 г. – Вологда, 2016. – С. 24-26.
81. Шаповалова, Е.М. Характер влияния токоферола на систему гемостаза / Е.М. Шаповалова, Н.С. Бессонова, А.В. Шидин // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 4-1. – С. 119-122.
82. Шаповалова, Е.М. Эффекты отсутствия и дефицита витаминов А, Е и В<sub>12</sub> на липидпероксидацию и гемостаз / Е.М. Шаповалова, Н.С. Бессонова, А.В. Шидин // Научный медицинский вестник. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 56-63.
83. Al, R. Vaginal misoprostol compares with buccal misoprostol for termination of second-trimester pregnancy / R. Al, O. Yарca // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 126, № 3. – P. 593-598.
84. Alemu, L. Contraceptive use and associated factors among women seeking induced abortion in Debre Marko's town, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study / L. Alemu, Y.A. Ambelie, M. Azage // *Reprod. Health*. – 2020. – Vol. 97. № 17. – P. 125-128.
85. Aydemir, B. LOX-1 gene variants and maternal levels of plasma oxidized LDL and malondialdehyde in patients with gestational diabetes mellitus / B. Aydemir, O. Baykara, F. Cinemre // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2016. – Vol. 293, № 3. – P. 517-527.
86. Bermond, P. Therapy of side effects of oral contraceptive agents with vitamin B6 / P. Bermond // *Acta Vitaminol. Enzymol*. – 1982. – Vol. 4, № 1-2. – P. 45-54.
87. Biologic stress, oxidative stress, and resistance to drugs: what is hidden behind / M. Pantelidou, P. Kourounakis, K. Tsiakitzis [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 307.
88. Busch, A. Interdependence of tetrapyrrole metabolism, the generation of oxidative stress and the mitigative oxidative stress response / A. Busch, B. Montgomery // *Redox Biology*. – 2015. – Vol. 4. – P. 260-271.

89. Carlsson, I. Complications related to induced abortion: a combined retrospective and longitudinal follow-up study / I. Carlsson, K. Breeding, P.G. Larsson // *BMC Womens Health*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 158.
90. Chan, J. Differential impacts of brain stem oxidative stress and nitrosamine stress on sympathetic vasomotor tone/ J. Chan, S. Chan // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 201. – P. 120-136.
91. Characteristics and contraceptive outcomes of women seeking medical or surgical abortion in reproductive health clinics in Cambodia / C. Smith, R.H. Scott, C. Free [et al.] // *Contracept Reprod. Med*. – 2019. – № 4, 5. – P. 125-128.
92. Chen, M. Mifepristone with buccal misoprostol for medical abortion / M. Chen, M. Creinin // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 126, № 1. – P. 12-21.
93. Comparison of rates of adverse events in adolescent and adult women undergoing medical abortion: population register based study / M. Niinimaki, S. Suhonen, M. Mentula [et al.] // *BMJ (Clinical research ed)*. – 2011. – Vol. 211. – P. 342.
94. Comparison of two misoprostol regimens for mid-trimester pregnancy terminations after FIGOS misoprostol dosage recommendation in 2012 / C. Cetin, S. Buyukkurt, B. Kahveci [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29, № 8. – P. 1314-1317.
95. Crandell, L. Psychological outcomes of medical versus surgical elective first trimester abortion / L. Crandell // *Nurs Womens Health*. – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 296-307.
96. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in schizophrenia: the dawn of new therapeutic approaches / S. Patel, D. Sharma, K. Kalia, V. Tiwari // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 83. – P. 589-603.
97. Cuffe, J. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications / J. Cuffe, Z. Xu, A. Perkins // *Biomark Med*. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 295-306.
98. «Cumulative stress»: the effects of maternal and neonatal oxidative stress and oxidative stress-inducible on programming of atopy / S. Manti, C. Cuppari,

- T. Arrigo [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 8651820.
99. Dealing with abiotic stresses: an integrative view of how phytohormones control abiotic stress-induced oxidative stress / L. Souza, C. Monteiro, R. Carvalho [et al.] // *Theoretical and Experimental Plant Physiology*. – 2017. – Vol. 29, № 3. – P. 109-127.
100. Developing and validating the Psychosocial Burden among people Seeking Abortion Scale (PB-SAS) / M.A. Biggs, T.B. Neilands, S. Kaller [et al.] // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 15, № 12. – P. 242463.
101. Duhig, K. Oxidative stress in pregnancy and reproduction / K. Duhig, L. Chappell, A. Sheman // *Obstet. Med.* – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 113-116.
102. Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infection: a review / J. Vielma, E. Bonilla, M. Mora [et al.] // *Acta Tropica*. – 2014. – Vol. 137. – P. 31-38.
103. Emanuel, N.M. Free radicals and the action of inhibitors of radical processes under pathological states and ageing in living organisms and in man / N.M. Emanuel // *Quarterly Reviews of Biophysics*. – 1976. – Vol. 9, № 02. – P. 283-308.
104. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics / J. Morris, B. Winikoff, R. Dabash [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2017. – Vol. 138, № 3. – P. 363-366.
105. Gatter, M. Efficacy and safety of medical abortion using mifepristone and buccal misoprostol through 63 days / M. Gatter, D. Nucatola, K. Cleland // *Contraception*. – 2015. – Vol. 91, № 4. – P. 269-273.
106. Gharaee, M. Consequences of unintended pregnancy on mother and fetus and newborn in North-East of Iran / M. Gharaee, H.R. Baradaran // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – № 10. – P. 1-4.
107. Gyllenberg, F. Contraceptive priorities among women seeking family planning services in Finland in 2017-2019 / F. Gyllenberg, A. Tekay, T. Saloranta [et al.] // *Contraception*. – 2021. – Vol. 7824, № 21. – P. 186.

108. Influence of depressed mood and psychological stress symptoms on perceived oral contraceptive side effects and discontinuation in young minority women / K.S. Hall, K.O. White, V.I. Rickert [et al.] // *Contraception*. – 2012. – Vol. 86, № 5. – P. 518-25.
109. Islam, M. Mechanism of oxidative stress: impact of oxidative stress on human health / M. Islam, H. Shekhar // *Free Radicals in Human Health and Disease*. – 2015. – P. 59-73.
110. Jadoon, A. Regulation of fatty acid binding proteins by hypoxia inducible factors 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  in the placenta: relevance to pre-eclampsia / A. Jadoon, P. Cunningham, L. McDermott // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. – 2015. – Vol. 93. – P. 25-29.
111. Lee, M. Oxidative stress and periodontal disease – periodontal disease as life-related disease and vascular disease / M. Lee // *Folia Pharmacologica Japonica*. – 2014. – Vol. 144, № 6. – P. 281-286.
112. Li, H. Plasma Markers of Oxidative Stress in Patients with Gestational Diabetes Mellitus in the Second and Third Trimester / H. Li, Q. Yin, N. Li // *Obstet. Gynecol. Int*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 3865454.
113. Li, Y. Critical stress of high-density polyethylene during stress and photo-oxidative aging / Y. Li, W. Liu, X. Ren // *Polymer Engineering and Science*. – 2015. – Vol. 55, № 10. – P. 2277-2284.
114. Nakka, V. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, and autophagy: potential therapeutic targets for acute CNS injuries / V. Nakka, R. Vemuganti, P. Prakash-babu // *Molecular Neurobiology*. – 2016. – Vol. 53, № 1. – P. 532-544.
115. Natural thermal adaptation increases heat shock protein levels and decreases oxidative stress / N. Oksala, T. Kokkola, J. Lappalainen [et al.] // *Redox Biology*. – 2014. – Vol. 3. – P. 25-28.
116. Nowotny, K. Advanced glycation end products and oxidative stress in Type 2 diabetes mellitus / K. Nowotny, T. Jung, A. Hohn // *Biomolecules*. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 194-222.

117. Obstetric and psychological characteristics of women seeking multiple abortions in the region of Monastir (Tunisia): results of a cross-sectional design / S. El Mhamdi, A. Ben Salah, I. Bouanene [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2015. – № 15. – P. 40.
118. Oscillatory shear stress induces oxidative stress via TLR4 activation in endothelial cells / Z. Wang, F. Wang, X. Kong [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7162976.
119. Oxidative and nitrosamine stress in depression: why so much stress? / S. Moylan, M. Berk, O. Dean [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2014. – Vol. 45. – P. 46-62.
120. Oxidative stress and antioxidant status in women with gestational diabetes mellitus diagnosed by IADPSG criteria / M. Shang, J. Zhao, L. Yang, L. Lin // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2015. – Vol. 109, № 2. – P. 404-410.
121. Oxidative stress and endoplasmic reticulum (er) stress in the development of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury / C. Thornton, A. Baburamani, A. Kichev, H. Hagberg // *Biochemical Society Transactions*. – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 1067-1076.
122. Oxidative stress as a mechanism of reduced glucose absorption under conditions of immobilization stress / L. Kolesnikova, S. Kolesnikov, M. Darenskaya [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 164, № 2. – P. 132-135.
123. Prevalence and risk factors for repeat induced abortion among Chinese women: a systematic review and meta-analysis / J. Liu, Z. Duan, H. Zhang [et al.] // *Eur. J. Contracept Reprod. Health Care*. – 2021. – Vol. 29. – P. 1-10.
124. Protective effect of lutein against benzo (A) pyrene-induced oxidative stress in human erythrocytes / V. Vijayapadma, P. Ramyaa, D. Pavithra, R. Krishnasamy // *Toxicology and Industrial Health*. – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 284-293.
125. Psychosocial factors and pre-abortion psychological health: The significance of stigma / J.R. Steinberg, J.M. Tschann, D. Furgerson, C.C. Harper // *Soc. Sci. Med.* – 2016. – Vol. 150. – P. 67-75.

126. Rachişan, A. The activity of 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub>alpha as an oxidative stress marker in vivo in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus and associated autoimmunities / A. Rachişan, A. Hruşca, S. Cainap // Clin. Lab. – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 253-259.
127. Relationship between neutrophil influx and oxidative stress in alveolar space in lipopolysaccharide-induced lung injury / T. Yoshida, K. Nagai, T. Inomata [et al.] // Respiratory Physiology & Neurobiology. – 2014. – Vol. 191, № 1. – P. 75-83.
128. Rossi, A. Effect of thermal stress on metabolic and oxidative stress biomarkers of *hoplosternum littorale* (teleostei, callichthyidae) / A. Rossi, C. Bacchetta, J. Cazenave // Ecological Indicators. – 2017. – Vol. 79. – P. 361-370.
129. Sahraei, Z. Erythema multiforme associated with misoprostol: a case report / Z. Sahraei, M. Mirabzadeh, A. Eshraghi // American Journal of Therapeutics. – 2016. – Vol. 23, № 5. – P. 1230-1233.
130. Schiavone, S. Impact of early life stress on the pathogenesis of mental disorders: relation to brain oxidative stress / S. Schiavone, L. Curtis, M. Colaianna // Current Pharmaceutical Design. – 2015. – Vol. 21, № 11. – P. 1404-1412.
131. Schulz, R. Oxidative stress and nitrosative stress / R. Schulz, F. Di Lisa // Cardiomyocytes – Active Players in Cardiac Disease. – 2016. – P. 267-278.
132. Serum biomarkers may help predict successful misoprostol management of early pregnancy failure / C. Schreiber, S. Ratcliffe, M. Sammel [et al.] // Reproductive biology. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 79-85.
133. Shakeel, M. Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy / M. Shakeel // Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 373-378.
134. Skin resistance to oxidative stress induced by resveratrol: from NRF2 activation to GSH biosynthesis / J. Soeur, J. Eilstein, G. Léreaux [et al.] // Free Radical Biology & Medicine. – 2015. – Vol. 78. – P. 213-223.
135. Tabuchi, Y. Induction of oxidative stress by hyperthermia and enhancement of hyperthermia-induced apoptosis by oxidative stress modification / Y. Tabuchi,

- K. Ahmed, T. Kondo // *Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside*. – 2016. – P. 7-18. – ISBN: 978-981-10-0719-4.
136. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes / M. Jamilian, N. Mirhosseini, M. Eslahi [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 107.
137. Tsai, S. The cellular basis of fetal endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in drug-induced neurodevelopment deficits / S. Tsai, R. Bendriem, C. Lee // *Neurobiology of Stress*. – 2019. – Vol. 10. – P. 100145.
138. Webb, J.L. Nutritional effects of oral contraceptive use: a review / J.L. Webb // *J. Reprod Med*. – 1980. – Vol. 25, № 4. – P. 150.
139. Wu, F. Oxidative stress placenta function and dysfunction / F. Wu, F. Tian, W. Xu // *J. Reprod. Immunol*. – 2016. – Vol. 76, № 4. – P. 258-271.
140. Zuo, T. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers / T. Zuo, M. Zhu, W. Xu // *Oxid Med Cell Longev*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 8589318.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Приложение А

(справочное)

#### ТЕСТ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ СТРЕССА ПО Ю.В. ЩЕРБАТЫХ

Фамилия, Имя, Отчество \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_ Дата заполнения \_\_\_\_\_

Пожалуйста, ответьте на все вопросы в таблице. Отвечая на вопросы, учитывайте Ваши симптомы за последние 3 месяца.

Интеллектуальные признаки стресса			
1	Преобладание негативных мыслей	Да	Нет
2	Трудность сосредоточения	Да	Нет
3	Ухудшение показателей памяти	Да	Нет
4	Постоянное и бесплодное вращение мыслей вокруг одной проблемы	Да	Нет
5	Повышенная отвлекаемость	Да	Нет
6	Трудность принятия решений, длительные колебания при выборе	Да	Нет
7	Плохие сны, кошмары	Да	Нет
8	Частые ошибки, сбои в вычислениях	Да	Нет
9	Пассивность, желание переложить ответственность на кого-то другого	Да	Нет
10	Нарушение логики, спутанное мышление	Да	Нет
11	Импульсивность мышления, поспешные и необоснованные решения	Да	Нет
12	Сужение «поля зрения», кажущееся уменьшение возможности вариантов действия	Да	Нет
Поведенческие признаки стресса			
1	Потеря аппетита или переедание	Да	Нет
2	Возрастание ошибок при выполнении привычных действий	Да	Нет
3	Более быстрая или, наоборот, замедленная речь	Да	Нет
4	Дрожание голоса	Да	Нет
5	Увеличение конфликтных ситуаций на работе или в семье	Да	Нет
6	Хроническая нехватка времени	Да	Нет
7	Уменьшение времени, которое уделяется на общение с близкими и друзьями	Да	Нет
8	Потеря внимания к своему внешнему виду, неухоженность	Да	Нет
9	Антисоциальное, конфликтное поведение	Да	Нет
10	Низкая продуктивная деятельность	Да	Нет
11	Нарушение сна или бессонница	Да	Нет
12	Более интенсивное курение и употребление алкоголя	Да	Нет

Эмоциональные симптомы			
1	Беспокойство, повышенная тревожность	Да	Нет
2	Подозрительность	Да	Нет
3	Мрачное настроение	Да	Нет
4	Ощущение постоянной тоски, депрессии	Да	Нет
5	Раздражительность, приступы гнева	Да	Нет
6	Эмоциональная «тупость», равнодушие	Да	Нет
7	Циничный, неуместный юмор	Да	Нет
8	Уменьшение чувства уверенности в себе	Да	Нет
9	Уменьшение удовлетворенности жизнью	Да	Нет
10	Чувство отчуждения, одиночества	Да	Нет
11	Потеря интереса к жизни	Да	Нет
12	Снижение самооценки, появление чувства вины или недовольства собой или своей работой	Да	Нет
Физиологические симптомы			
1	Боли в разных частях тела неопределенного характера, головные боли	Да	Нет
2	Повышение или понижение артериального давления	Да	Нет
3	Учащенный или неритмичный пульс	Да	Нет
4	Нарушение процессов пищеварения (запор, диарея, повышенное газообразование)	Да	Нет
5	Нарушение свободы дыхания	Да	Нет
6	Ощущение напряжения в мышцах	Да	Нет
7	Повышенная утомляемость	Да	Нет
8	Дрожь в руках, судороги	Да	Нет
9	Появление аллергии или иных кожных высыпаний	Да	Нет
10	Повышенная потливость	Да	Нет
11	Быстрое увеличение или потеря веса тела	Да	Нет
12	Снижение иммунитета, частые недомогания	Да	Нет