

УДК 618.39-085.2/3

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-38-47

## КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННЕГО СРОКА

Н.В. Григорьева

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Тюмень, Россия

*В современной гинекологии одной из ключевых является проблема неразвивающейся беременности. В частности, не до конца решен вопрос о необходимости приема конкретных средств гормональной реабилитации и времени их назначения.*

*Цель исследования – оценка состояния эндометрия и системы гемостаза при приеме гормональных средств после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности.*

*Материалы и методы. Обследовано 60 женщин, перенесших медикаментозное прерывание неразвивающейся беременности. В постабортном периоде часть женщин принимала гормональный препарат, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела, другая часть – 20 мг дидрогестерона. Оценка показателей гемостаза и данных сонографического исследования состояния эндометрия проводили в сравнении с группой женщин, не принимавших гормональные препараты.*

*Результаты. При отсутствии гормональной реабилитации в постабортном периоде отмечалась нормализация показателей системы гемостаза, при этом в 75 % случаев обнаруживалось несоответствие УЗ-признаков должной фазе менструального цикла, в 58 % формировалась очаговая и разлитая гиперплазия эндометрия. При приеме гормональных препаратов отмечалась нормализация цикла, отсутствие избыточной пролиферации эндометрия, но наряду с этим происходила активация системы гемостаза. Так, в группе, принимающей комбинированный оральные контрацептив, на 20,2 % ( $17,3 \pm 3,1$  до  $13,8 \pm 1,8$  с,  $p \leq 0,05$ ) сокращалось время агрегации тромбоцитов, на 54,8 % увеличивалась степень агрегации тромбоцитов, на 19,7 % сокращалось АВР и в 2 раза повышалась концентрация РФМК. При приеме дидрогестерона гемостатические изменения отмечались в значительно меньшей степени. Время агрегации сокращалось на 9,2 %, степень агрегации повышалась на 20 %, прирост РФМК составил 10,7 % ( $2,8 \pm 0,8$  до  $3,1 \pm 1,2$  г/л), при этом большинство показателей не выходило за рамки нормативного значения.*

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

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, медикаментозный аборт, гормональная реабилитация, гемостаз.

**Введение.** В последнее время количество случаев невынашивания беременности на ранних сроках не только не уменьшается, но даже, напротив, имеет устойчивую тенденцию к росту [1–4]. Одной из ведущих патологий среди них является неразвивающаяся беременность (НБ), которая характеризуется наличием погибшего плодного яйца в полости матки без самопроизвольной его экспульсии [5, 6]. При этом длительное персистирование мертвого плодного яйца в полости матки способствует постоянному поступлению в кровоток матери тромбопластических и некробио-

тических веществ [5, 7, 8], что приводит к высокому риску развития различных осложнений: геморрагических, инфекционных и коагулопатических, требующих адекватной терапии [2, 5, 9, 10].

Общепризнанной тактикой при данной патологии является немедленное хирургическое опорожнение [2, 7, 11], но в последнее время стало возможным прервать такую патологическую беременность более щадящим, медикаментозным методом [5, 12–14]. Однако было доказано, что любое прерывание беременности приводит к постабортному стрессу,

который также сопряжен с комплексом нарушений, в частности гормональных [5, 7, 15]. Так, из-за гормонального срыва возрастает вероятность развития дисгормональных состояний и нарушений цикла, поэтому прием гормональных средств в период реабилитации становится необходимым и патогенетически оправданным [5, 16–19]. Известно, что прием половых стероидов вызывает активацию системы гемостаза, что может усилить риск развития тромбозов и геморрагических осложнений [12, 20]. В связи с этим вопрос о возможности и особенностях применения гормональной реабилитации в постабортном периоде при НБ остается не до конца решенным.

**Цель исследования.** Оценка состояния эндометрия и системы гемостаза при приеме комбинированных гормональных контрацептивов и чисто гестагенных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности раннего срока.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на базе гинекологического отделения Университетской многопрофильной клиники Тюменского ГМУ в 2016–2017 гг. Обследовано 60 женщин после фармакологического прерывания регрессирующей беременности сроком до 63 дней аменореи включительно. С целью гормональной реабилитации часть женщин (23 чел.) принимала комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела в качестве гестагенного компонента. Другая часть женщин (25 чел.) принимала в постабортном периоде чисто гестагенный препарат, содержащий 20 мг дидрогестерона с 15-го по 25-й дни следующего после прерывания цикла. С целью контрацепции в данной подгруппе пациенток был рекомендован дополнительно барьерный метод. Группу контроля составили 12 женщин, перенесших медикаментозное прерывание НБ раннего срока, но отказавшихся принимать в постабортном периоде гормональные препараты, что документально было оформлено в виде добровольного информированного отказа от дальнейшего лечения. Проведение исследования было одобрено 30.11.2016 на заседании комитета по этике Тюменского ГМУ.

Материалом для исследования служила венозная кровь, которую забирали у женщин натощак на фоне приема гормональных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности.

Подсчет числа тромбоцитов проводили с помощью автоматического гематологического анализатора МЕК-6.400 J-K (Япония). Скорость агрегации тромбоцитов определяли экспресс-методом с помощью набора реагентов «Агрескрин-тест» фирмы «Технология-Стандарт». Агрегационную активность тромбоцитов исследовали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ 2 «Биола» (Россия). Определяли степень агрегации тромбоцитов (СА, отн. ед.), размер максимальных агрегатов (МРА, отн. ед.), время их достижения (tМРА, с), а также время достижения максимальной агрегации (tМА, с).

Показатели коагуляционного звена гемостаза (активированное время рекальцификации (АВР, с), активированное частичное тромбоиновое время (АЧТВ, с) и тромбоиновое время (ТВ, с)) определяли на автоматическом гемокоагулометре Destiny Plus (Tcoag, Ирландия). Для оценки состояния фибринолитической системы оценивали уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, г/л) при помощи теста с ортофенантролином.

Также проводили комплексную оценку ультразвуковых признаков состояния эндометрия. УЗИ органов малого таза выполняли на 10–14-й день после приема мизопростала согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Медикаментозное прерывание беременности в I триместре» (2015) с целью определения эффективности фармакологического метода опорожнения полости матки, а также в постабортном периоде на 19–23-й день следующего после прерывания менструального цикла на фоне приема гормональных препаратов. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате экспертного класса Medison Accuvix V20 (Корея) с применением датчика для трансвагинального сканирования частотой 4 МГц.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Вычисляли среднее значение исследуемых параметров и стандартное откло-

нение ( $M \pm SD$ ). Описательную часть обрабатывали с применением стандартного пакета программ Microsoft Office.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст женщин составил  $29,3 \pm 6,4$  года. У всех обследуемых данная неразвивающаяся беременность была первой, но при этом первобеременными были лишь 27,6 %, второй данная беременность была у 41,7 %, третьей и последующей – у 30,7 %. У всех повторно беременных предыдущие беременности заканчивались родами.

Эффективность медикаментозного метода прерывания НБ в данном исследовании составила 100 % – у всех пациенток при сонографическом обследовании во время третьего визита на 10–14-й день не было зарегистрировано остатков плодного яйца в полости матки. Переносимость данного метода среди пациенток признана «хорошей» у 76,7 % женщин, «удовлетворительной» – у 23,3 %. Средняя продолжительность кровопотери при медикаментозном прерывании неразвивающейся беременности составила  $13,2 \pm 2,9$  дня. Экспульсия плодного яйца у большинства обследуемых (93 %) происходила после приема мизопростол. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент безосложненного прерывания патологической беременности. Так, гематометра встречалась у 13,4 % обследованных, формирование плацентарного полипа – у 3,3 % женщин (табл. 1), данные состояния потребовали медикаментозной коррекции и назначения утеротоников. У 8,3 % женщин наблюдалась симптоматика острого эндометрита в постабортном периоде, потребовавшая антибактериальной терапии.

В дальнейшем всем женщинам в постабортном периоде было проведено комплексное исследование в середине секреторной фазы цикла (на 19–23-й день менструального цикла). Оценке подлежали переносимость принимаемых препаратов, а также их влияние на состояние эндометрия и клинические эффекты.

В ходе обследования было выявлено, что большая часть пациенток, принимавших гормональные препараты, оценивали свое состояние как хорошее и удовлетворительное. Среди ультразвуковых критериев оценки со-

стояния эндометрия было выявлено достоверное увеличение показателя его толщины у женщин, отказавшихся от приема гормональных препаратов. В данной группе исследуемых толщина эндометрия составила  $16,3 \pm 3,1$  мм, тогда как на фоне приема комбинированного орального контрацептива (КОК) данный показатель находился на уровне  $10,4 \pm 3,2$  мм, а при приеме дидрогестерона –  $12,1 \pm 2,4$  мм. При этом без дополнительной дозы стероидов значительно изменялся и тип эндометрия. Так, в группе, не принимавшей гормональных препаратов в постабортном периоде, в 75 % случаев эндометрий был пролиферативного типа на 19–23-й день менструального цикла (табл. 1). У 58 % женщин уже отмечалась гиперплазия эндометрия, у 25 % имелись ультразвуковые признаки его очагового изменения – формирование полипа эндометрия. При приеме гормонального контрацептива признаки пролиферативного типа эндометрия выявлялись только в 4 % случаев, а секреторного – в 96 %, что и соответствовало реальной фазе менструального цикла при проведении исследования. При приеме в качестве гормональной реабилитации чисто гестагенного препарата секреторные признаки трансформации эндометрия обнаруживались у всех пациенток данной группы; также у всех пациенток определялось полноценное желтое тело в яичнике.

Наличие желтого тела в середине фазы секреции в группе без гормональной терапии у женщин в постабортном периоде определялось лишь в 33 % случаев, тогда как наличие доминантного фолликула, часто с признаками персистенции фолликула, – в 67 % случаев. Таким образом, несоответствие ультразвуковых признаков реальной фазе менструального цикла отмечалось у 75 % женщин, не принимавших гормональных препаратов в постабортном периоде, а также у одной женщины (4 %), принимавшей комбинированный гормональный контрацептив, что, вероятно, может быть обусловлено нарушением режима применения назначенного препарата. В группе принимавших чисто гестагенный препарат сонографическая картина половых органов соответствовала секреторной фазе менструального цикла.

Таблица 1  
Table 1

**Особенности течения постабортного периода  
после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности  
раннего срока на фоне приема различных гормональных препаратов**

**Characteristics of the post-abortion period after pharmacological termination  
of an early non-developing pregnancy under various hormonal drugs**

Показатель Parameter	Исходное состояние (после аборта на 10–14-й день), n=60 Baseline (10–14 days after abortion), n=60	На 19–23-й день 2-го менструального цикла 19–23 days of the 2 <sup>nd</sup> menstrual cycle		
		Без гормональной реабилитации, n=12 Without hormonal therapy, n=12	На фоне КОК, n=23 COC therapy, n=23	На фоне гестагена, n=25 Gestogen therapy, n=25
Переносимость препаратов Drug tolerance				
Хорошая High tolerability	-	5 (42 %)	12 (52 %)	14 (56 %)
Удовлетворительная Satisfactory tolerability		6 (50 %)	10 (44 %)	9 (36 %)
Плохая Low tolerability		1 (8 %)	1 (4 %)	2 (8 %)
Характеристика состояния эндометрия Endometrium state				
Толщина, M±SD, мм Thickness, M±SD, mm	11,5±4,3	16,3±3,1*	10,4±3,2	12,1±2,4
Пролиферативный тип Proliferative type	49 (82 %)	9 (75 %)	1 (4 %)	0 (0)
Секреторный тип Secretory type	11 (18 %)	3 (25 %)	22 (96 %)	25 (100 %)
Наличие патологии эндометрия Endometrial pathology				
Гематометра Hematometra	8 (13 %)	2 (17 %)	0 (0)	1 (4 %)
Полип эндометрия Endometrial polyp	2 (3 %)	3 (25 %)	0 (0)	0 (0)
Гиперплазия эндометрия Endometrial hyperplasia	9 (15 %)	7 (58 %)	1 (4 %)	0 (0)
Строение яичника Follicle constitution				
Доминантный фолликул Leading follicle	-	8 (67 %)	1 (4 %)	0 (0)
Желтое тело Corpus luteum		4 (33 %)	0 (0)	25 (100 %)

**Примечание.** \* – достоверное отличие от показателей исходного состояния ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* – the differences are significant compared with the initial state ( $p \leq 0.05$ ).

При исследовании показателей гемостаза в постабортном периоде у женщин на фоне применения мифепристона и мизопростала (исходное состояние) выявлялись признаки активации как тромбоцитарного, так и коагу-

ляционного звеньев, обусловленные непосредственным действием препаратов, применяемых с целью прерывания беременности, а также наличием влияния самой НБ. В этот период отмечалось снижение общего количе-

ства тромбоцитов, вызванное кровопотерей, при этом увеличивалась степень и сокращалось время их агрегации. Наблюдался общий рост тромбоцитарного потенциала крови и ак-

тивация фибринолиза, выражавшаяся в возрастании уровня РФМК, выходящего за пределы референтных значений (до  $5,25 \pm 1,6$  г/л) (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

**Состояние коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза  
у женщин на фоне гормональной постабортной реабилитации**

**Coagulation and platelet hemostasis in women under hormonal postabortion therapy**

Показатель Parameter	Исходное состояние (после аборта на 10–14-й день), n=60 Baseline (10–14 days after the abortion), n=60	На 19–23-й день 2-го менструального цикла 19–23 days of the 2 <sup>nd</sup> menstrual cycle		
		Без гормональной реабилитации, n=12 Without hormonal therapy, n=12	На фоне КОК, n=23 COC therapy, n=23	На фоне гестагена, n=25 Gestogen therapy, n=25
Тромбоцитарное звено Thrombocyte link				
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Thrombocytes, ×10 <sup>9</sup> /l	207,7±49,1	237,0±69,3	282,2±41,4	265,4±58,2
Агрегация тромбоцитов, с Platelet aggregation, sec	14,5±2,0	17,3±3,1*	13,8±1,8	15,7±4,1
СА, отн. ед. CA, rel. units	6,8±1,8	4,2±2,1*	6,5±1,9"	5,1±2,3
tMPA, с tMPA, s	19,2±11,7	24,0±13,4*	16,3±8,9"	20,4±8,8
МРА, отн. ед. MPA, rel. units	12,9±7,9	15,3±6,9	19,6±2,0*	10,4±1,9 <sup>#</sup>
tMA, с tMA, sec	225,3±6,9	268,0±16,2	200,7±18,6	273,9±7,4 <sup>#</sup>
Коагуляционное звено Coagulation link				
ABP, с ART, sec	102,4±18,3	107,6±18,2	86,4±17,9**	105,7±16,1 <sup>#</sup>
АЧТВ, с APTT, sec	29,4±3,2	31,2±3,3	28,2±4,0	29,6±4,0
ТВ, с TT, sec	15,6±1,4	16,1±2,4	14,7±1,6	15,2±1,4
РФМК, г/л SFMC, g/l	5,25±1,6	2,8±0,8*	6,4±3,2"	3,1±1,2 <sup>#</sup>

**Примечание.** \* – достоверное отличие от показателей исходного состояния ( $p \leq 0,05$ ); " – достоверное отличие от показателей группы женщин, не принимавших гормональных препаратов ( $p \leq 0,05$ ); # – достоверное отличие от показателей группы женщин, принимавших в постабортном периоде комбинированный гормональный контрацептив ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* – the differences are significant compared with the indicators of the initial state ( $p \leq 0.05$ ); " – the differences are significant compared with the indicators of women who did not take hormonal drugs ( $p \leq 0.05$ ); # – the differences are significant compared with the indicators of women who took combined hormonal contraceptives during the post-abortion period ( $p \leq 0.05$ ).

Через месяц при отсутствии приема гормональных препаратов отмечалась положительная динамика в восстановлении показателей системы гемостаза. Так, уровень тромбоцитов увеличился на 14,1 %; время их агрегации возросло на 19,3 % и достигло нормативных показателей (с  $14,5 \pm 2,0$  до  $17,3 \pm 3,1$  с,  $p \leq 0,05$ ); степень агрегации тромбоцитов сократилась в 1,6 раза (с  $6,8 \pm 1,8$  до  $4,2 \pm 2,1$  отн. ед.,  $p \leq 0,05$ ). На 15,7 % увеличился размер образующихся тромбоцитарных агрегатов и на 25 % возросло время образования максимальных тромбоцитарных агрегатов, что связано с включением в процесс агрегации молодых тромбоцитарных клеток, больших по размеру, но не вполне активных. В коагуляционном звене также отмечалась стабилизация показателей: прирост АВР на 4,8 %, возрастание АЧТВ на 6,1 % (с  $29,4 \pm 3,2$  до  $31,2 \pm 3,3$  с), снижение концентрации РФМК в плазме крови почти в 2 раза. Поскольку в данной группе чаще отмечались нарушение цикла, внутриматочная и яичниковая патология (табл. 1), то прием гормональных препаратов является необходимым условием для полноценного восстановления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции и регенерации эндометрия.

При сравнительном анализе состояния тромбоцитарного звена гемостаза у женщин, получавших в постабортном периоде гормональные препараты, определялась преимущественная его активация на фоне приема КОК в сравнении с показателями на фоне чистого гестагена. Так, время агрегации при приеме КОК увеличилось на 4,8 % в сравнении с состоянием после прерывания беременности и на 20,2 % в сравнении с показателями группы, не принимавшей гормональных препаратов ( $17,3 \pm 3,1$  против  $13,8 \pm 1,8$  с,  $p \leq 0,05$ ). Ускорение агрегации в группе, принимавшей чистые гестагены, составило 9,2 % в сравнении с показателями группы, не принимавшей гормональных препаратов (табл. 2). Степень агрегации тромбоцитов у женщин, принимавших комбинированный контрацептив, увеличилась в 1,5 раза (с  $4,2 \pm 2,1$  до  $6,5 \pm 1,9$  отн. ед.,  $p \leq 0,05$ ), а у принимавших чистый гестаген – лишь на 21,4 % (с  $4,2 \pm 2,1$  до  $5,1 \pm 2,3$  отн. ед.). Отмечалось значительное увеличение (с  $15,3 \pm 6,9$  до

$19,6 \pm 2,0$  отн. ед.) размера максимальных тромбоцитарных агрегатов, образующихся на фоне приема КОК, при этом время их образования уменьшилось на 32 % (с  $24,0 \pm 13,4$  до  $16,3 \pm 8,9$  с,  $p \leq 0,05$ ).

При оценке коагуляционного звена гемостаза было выявлено, что степень его активации в большей степени выражена у женщин, применявших комбинированный гормональный препарат в постабортном периоде. Так, сокращение активированного времени рекальцификации в данной группе составило 19,7 % ( $86,4 \pm 17,9$  против  $107,6 \pm 18,2$  с,  $p \leq 0,05$ ), тромбинового времени – 8,7 %, активация фибринолиза, которая выражалась в увеличении концентрации РФМК, возросла в 2,3 раза (с  $2,8 \pm 0,8$  до  $6,4 \pm 3,2$  г/л,  $p \leq 0,05$ ) в сравнении с группой женщин, не применявших гормональных препаратов в постабортном периоде. У женщин, принимавших чистый гестаген, прирост концентрации РФМК был выражен в меньшей степени и составил 10,7 % (с  $2,8 \pm 0,8$  до  $3,1 \pm 1,2$  г/л) в сравнении с женщинами без гормональной реабилитации, а в сравнении с женщинами, принимавшими КОК, уровень РФМК был ниже в 2,1 раза ( $3,1 \pm 1,2$  против  $6,4 \pm 3,2$  г/л,  $p \leq 0,05$ ). На фоне приема гестагена также отмечалось в меньшей степени выраженное сокращение тромбинового времени – на 5,6 %, в сравнении с группой, не принимавшей гормональных препаратов. Сокращение АВР также было выражено в меньшей степени –  $107,6 \pm 18,2$  против  $105,7 \pm 26,1$  с, при этом уровень АВР был выше на 22,3 % в сравнении с показателями группы женщин, применявших КОК ( $105,7 \pm 16,1$  против  $86,4 \pm 17,9$  с,  $p \leq 0,05$ ).

**Закключение.** Таким образом, прием гормональных препаратов в постабортном периоде вызывает активацию системы гемостаза, повышая риск развития тромбгеморрагических осложнений. Необходимо также отметить, что изменения только некоторых показателей: времени агрегации тромбоцитов и уровня РФМК – выходили за пределы референсных границ, остальные же показатели изменялись в рамках физиологической нормы, что клинически не проявляется развитием тяжелых, угрожающих жизни состояний, но тре-

бует от клиницистов внимания к их изменениям и готовности при необходимости к их коррекции.

Учитывая клиническую необходимость применения гормональных препаратов в постабортном периоде при неразвивающейся беременности, препаратом выбора, в меньшей

степени оказывающим влияние на систему гемостаза, может являться дидрогестерон. Перспективной дальнейшего изучения данной темы может явиться определение оптимального срока его назначения и разработка методов коррекции обнаруживаемых сдвигов в системе гемостаза.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Олина А.А., Садыкова Г.К. Есть ли влияние невынашивания беременности на демографическую ситуацию? Фарматека. 2019; 6: 26–30.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 2: 62.
3. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. Социальные аспекты здоровья населения. 2011; 6 (22): 32–36.
4. Beucher G., Dolley P., Stewart Z., Carles G., Dreyfus M. First trimester miscarriages: Benefits and harms of different management. Gynecologie, obstetrique & fertilité. 2014; 42: 608–621. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.006.
5. Неразвивающаяся беременность: методические рекомендации МАРС. Москва: Редакция журнала StatusPraesens; 2015. 48.
6. Олина А.А., Метелева Т.А., Садыкова Г.К., Шевлюкова Т.П. Курение как фактор риска неразвивающейся беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 5: 35–39.
7. Григорьева Н.В., Рюмин И.В., Спирина Е.А. Оценка состояния коагуляционного звена гемостаза у женщин, прервавших неразвивающуюся беременность раннего срока медикаментозным способом. Университетская медицина Урала. 2018; 3 (14): 12–14.
8. Рогожина И.Е. Особенности структурно-функциональных механизмов иммунитета и системы гемостаза при неразвивающейся беременности. Фундаментальные исследования. 2011; 10: 375–379.
9. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2: 56–61.
10. Карпова И.А., Полякова В.А., Аксентьева А.В. Особенности изменений коагуляционного звена гемостаза на фоне медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности раннего срока. Университетская медицина Урала. 2016; 4: 5–7.
11. Bettahar K., Pinton K., Boissramé T. Medical induced abortion. J. Gynecol. Obstet Biol. Reprod (Paris). 2016; 45 (10): 1490–1514. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.033.
12. Медикаментозное прерывание беременности: клинические рекомендации (протокол лечения). Москва; 2015. 35.
13. Дикке Г.Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности. Практическая медицина. 2017; 7 (108): 35–39.
14. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Медикаментозное опорожнение матки при неразвивающейся беременности в амбулаторных условиях – есть ли опасность? Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014; 5: 5–8.
15. Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов. Русский медицинский журнал. 2008; 17: 1139–1142.
16. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. Сохранение репродуктивного здоровья в постабортном периоде. Русский медицинский журнал. 2012; 21: 1106.
17. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Сидерополу Н.Х. Контрацепция после медикаментозного аборта. Трудный пациент. 2007; 1: 19–20.
18. Хамошина М.Б., Савельева И.С., Зорина Е.А. Послеабортная реабилитация – грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы. Гинекология. 2013; 1: 60–63.

19. Яцук А.Г., Даутова Л.А., Попова Е.М., Масленников А.В., Имельбаева А.Г. Реабилитация женщин после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 5 (71): 75–81.
20. Карпова И.А., Полякова В.А., Санников А.Г. Автоматизированный индивидуальный подбор гормональной контрацепции у женщин. Медицинская наука и образование Урала. 2018; 4 (96): 77–83.

Поступила в редакцию 18.02.2020; принята 1.05.2020.

#### Автор

**Григорьева Наталья Владимировна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: Grigorevanatalya90@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1239-1152>.

#### Образец цитирования

Григорьева Н.В. Клинико-гематологические особенности применения гормональных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности раннего срока. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 38–47. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-38-47.

## CLINICAL AND HEMATOLOGICAL PECULIARITIES FOR HORMONAL DRUG ADMINISTRATION AFTER PHARMACOLOGICAL TERMINATION OF EARLY NON-DEVELOPING PREGNANCY

N.V. Grigor'eva

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

*One of the major challenges in modern gynecology is the problem of non-developing pregnancy. In particular, it is not still clear whether patients should be administered certain hormonal drugs and when such drugs should be taken.*

*The purpose of the study was to assess endometrium and hemostatic system in women taking hormonal drugs after pharmacological termination of a non-developing pregnancy.*

*Materials and Methods. The authors examined 60 women who underwent medical termination of a non-developing pregnancy. During the post-abortion period, one group of women took a hormonal drug containing 30 µg of ethinylestradiol and 0.15 mg of desogestrel, and another group took a hormonal drug containing 20 mg of dydrogesterone. The authors evaluated hemostasis indicators and data of a sonographic endometrium study and compared the results obtained with parameters observed in women who did not take any hormonal drugs.*

*Results. Improvement of hemostatic system parameters was observed without hormonal rehabilitation in the post-abortion period. Nonetheless, in 75 % of cases there was a discrepancy between ultrasound indicators and a phase of the menstrual cycle. Moreover, focal and diffuse endometrial hyperplasia was formed in 58 % of cases. Menstrual cycle normalization and lack of excessive endometrium proliferation were observed under hormonal therapy. However, at the same time agitation of the hemostatic system was noted. Thus, platelet aggregation time reduced by 20.2 % (from 17.3±3.1 to 13.8±1.8 s,  $p \leq 0.05$ ), platelet aggregation increased by 54.8 %, ART decreased by 19.7 %, and SFMC concentration was 2 times higher in women taking combined oral contraceptives. Hemostatic changes were less evident in women taking dydrogesterone. Platelet aggregation time reduced by 9.2 %, platelet aggregation increased by 20 %, the SFMC increased by 10.7 % (from 2.8±0.8 to 3.1±1.2 g/l). At the same time most indicators were within the norm. Conclusion. The data obtained indicate the need for further research in the area in order to find possible ways to correct the detected changes and prevent possible complications.*

**Keywords:** non-developing pregnancy, medical abortion, hormonal therapy, hemostasis.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.



## References

1. Olina A.A., Sadykova G.K. Est' li vliyanie nevnashivaniya beremennosti na demograficheskuyu situatsiyu? [Is there an effect of miscarriage on a demographic situation?]. *Farmateka*. 2019; 6: 26–30 (in Russian).
2. Sidel'nikova V.M. Nevynashivanie beremennosti – sovremennyy vzglyad na problemu [Miscarriage: current view on the problem]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 2: 62 (in Russian).
3. Starodubov V.I., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. Reproktivnye poteri kak mediko-sotsial'naya problema demograficheskogo razvitiya Rossii [Reproductive losses as a medical and social problem of the demographic development in Russia]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2011; 6 (22): 32–36 (in Russian).
4. Beucher G., Dolley P., Stewart Z., Carles G., Dreyfus M. First trimester miscarriages: Benefits and harms of different management. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2014; 42: 608–621. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.006.
5. *Nerazvivayushchaya beremennost': metodicheskie rekomendatsii MARS* [Non-developing pregnancy: MARS guidelines]. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2015. 48 (in Russian).
6. Olina A.A., Meteleva T.A., Sadykova G.K., Shevlyukova T.P. Kurenie kak faktor riska nerazvivayushcheysya beremennosti [Smoking as a risk factor for undeveloped pregnancy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 5: 35–39 (in Russian).
7. Grigor'eva N.V., Ryumin I.V., Spirina E.A. Otsenka sostoyaniya koagulyatsionnogo zvena gemostaza u zhenshin, prervavshikh nerazvivayushchuyusya beremennost' rannego sroka medikamentoznym sposobom [Assessment of hemostasis coagulation link in women who pharmacologically terminated early non-developing pregnancy]. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2018; 3 (14): 12–14 (in Russian).
8. Rogozhina I.E. Osobennosti strukturno-funktsional'nykh mekhanizmov immuniteta i sistemy gemostaza pri nerazvivayushcheysya beremennosti [Characteristics of structural and functional mechanisms of immune and hemostasis systems under non-developing pregnancy]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 10: 375–379 (in Russian).
9. Kozyreva E.V., Davidyan L.Yu., Kometova V.V. Khronicheskiy endometrit v aspekte besplodiya i nevnashivaniya beremennosti [Chronic endometritis in the context of infertility and miscarriage]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 2: 56–61 (in Russian).
10. Karpova I.A., Polyakova V.A., Aksent'eva A.V. Osobennosti izmeneniy koagulyatsionnogo zvena gemostaza na fone medikamentoznogo preryvaniya nerazvivayushcheysya beremennosti rannego sroka [Changes in the hemostasis coagulation link under medical termination of an early non-developing pregnancy]. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2016; 4: 5–7 (in Russian).
11. Bettahar K., Pinton K., Boisramé T. Medical induced abortion. *J. Gynecol. Obstet Biol. Reprod*. 2016; 45 (10): 1490–1514. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.033.
12. *Medikamentoznoe preryvanie beremennosti: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Medical termination of pregnancy: Clinical recommendations (treatment protocol)]. Moscow; 2015. 35 (in Russian).
13. Dikke G.B. Pokazaniya i sovremennye skhemy medikamentoznogo zaversheniya beremennosti [Indications and current patterns of medical termination of pregnancy]. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; 7 (108): 35–39 (in Russian).
14. Radzinskiy V.E., Ordinyants I.M., Pobedinskaya O.S. Medikamentoznoe oporozhnenie matki pri nerazvivayushcheysya beremennosti v ambulatornykh usloviyakh – est' li opasnost'? Effektivnaya farmakoterapiya [Outpatient medical termination of pregnancy under non-developing pregnancy – is there any danger? Effective pharmacotherapy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 5: 5–8 (in Russian).
15. Serov V.N. Gormonal'naya kontratsepsiya kak metod reabilitatsii posle abortov [Hormonal contraception as a post-abortion aftertreatment]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 17: 1139–1142 (in Russian).
16. Tikhomirov A.L., Ledenkova A.A. Sokhranenie reproduktivnogo zdorov'ya v postabortnom periode [Reproductive health maintenance in the post-abortion period]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 21: 1106 (in Russian).
17. Radzinskiy V.E., Ordinyants I.M., Sideropolu N.Kh. Kontratsepsiya posle medikamentoznogo aborta [Contraception after medical abortion]. *Trudnyy patsient*. 2007; 1: 19–20 (in Russian).
18. Khamoshina M.B., Savel'eva I.S., Zorina E.A. Posleabortnaya reabilitatsiya – grani problemy: chto mogut kombinirovannye oral'nye kontratseptivy [Post-abortion aftertreatment – the nature of a problem: Prospects of combined oral contraceptives]. *Ginekologiya*. 2013; 1: 60–63 (in Russian).

19. Yashchuk A.G., Dautova L.A., Popova E.M., Maslennikov A.V., Imel'baeva A.G. Reabilitatsiya zhenshchin posle medikamentoznogo preryvaniya nerazvivayushcheysya beremennosti [Adjustment of women after medical termination of non-developing pregnancy]. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017; 5 (71): 75–81 (in Russian).
20. Karpova I.A., Polyakova V.A., Sannikov A.G. Avtomatizirovanny individual'nyy podbor gormonal'noy kontratseptsii u zhenshchin [Automated individual adjustment of hormonal contraception in women]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2018; 4 (96): 77–83 (in Russian).

*Received 18 February 2020; accepted 01 May 2020.*

#### **Information about the author**

**Grigor'eva Natal'ya Vladimirovna**, Post-graduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya Street, 54; e-mail: Grigorevanatalya90@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1239-1152>.

#### **For citation**

Grigor'eva N.V. Kliniko-gematologicheskie osobennosti primeneniya gormonal'nykh preparatov posle farmakologicheskogo preryvaniya nerazvivayushcheysya beremennosti rannego sroka [Clinical and hematological peculiarities for hormonal drug administration after pharmacological termination of early non-developing pregnancy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 38–47. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-38-47 (in Russian).