

На правах рукописи

ХВОЩИНА Татьяна Николаевна

**ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ
У ЖЕНЩИН, ПРИНИМАЮЩИХ КОНТРАЦЕПТИВЫ
С АНТИАНДРОГЕННЫМ ЭФФЕКТОМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Винокурова Елена Александровна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Брюхина Елена Владимировна доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования

Соловьева Алина Викторовна доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Государственная классическая академия имени Маймонида», г. Москва, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета социальной медицины

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__»_____ 2014 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.006.06 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.bashgmu.ru.

Автореферат разослан «__»_____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:
доктор медицинских наук, профессор

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Сохранение репродуктивного здоровья женщин и обеспечение безопасного материнства – одна из приоритетных задач современной медицины во всем мире. Именно этот фактор определяет демографическое будущее страны [М.Б. Хамошина, В.Е. Радзинский, 2013; S.L. Williams e.a., 2012]. Большое значение в нарушении репродуктивной и менструальной функции играет синдром гиперандрогении, повышая частоту эндокринного бесплодия и метаболических нарушений у женщин [Ю.Э. Доброхотова, 2009; Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова, 2014; Е.А. Северинова и др., 2014; В.Н. Серов, 2014]. Синдром гиперандрогении нередко называют болезнью века, что связано с научно-техническим прогрессом, урбанизацией и влиянием стрессовых ситуаций. По данным различных авторов, избыточная продукция андрогенов наблюдается более чем у 30% современных женщин [Т.А. Димитриади, 2010; К.Э. Киракосян, 2012].

Появление комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с антиандрогенным эффектом явилось новым этапом в лечении нарушений менструального цикла, андрогензависимых дермопатий у женщин с синдромом поликистозных яичников, врожденной гиперплазией коры надпочечников [Э.К. Айламазян и др., 2011; М.А. Твердикова и др., 2013; G. Oner, I. Muderris, 2011]. Возможность снизить симптомы гиперандрогении и сохранить репродуктивное здоровье женщин до запланированного деторождения способствовали широкому использованию этих препаратов с целью лечения и контрацепции [А.И. Малышкина и др., 2013; В.Н. Прилепская, 2014].

Однако для комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным действием остается актуальным риск наиболее грозных осложнений – тромбозов и тромбоэмболий [Н.М. Подзолкова и др., 2012; М.Б. Хамошина и др., 2013; Ø. Lidegaard, 2013; Н. Xu e.a., 2014]. При этом недостаточно научных данных об изменениях гемокоагуляции и их профилактике у женщин, принимающих эти препараты с целью контрацепции и лечения.

Известны свойства половых стероидов ускорять в организме процессы липидпероксидации [Л.И. Колесникова и др., 2011; A. Finco e.a. 2011]. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) сопровождается повышением свёртывающей активности крови [А.Ш. Бышевский и др., 2012; Е.А. Винокурова и др., 2012; W. Pickering e.a. 2008]. В связи с этим большой интерес представляет изучение взаимосвязи коагуляционного гемостаза и процессов ПОЛ у женщин, принимающих современные контрацептивы.

В последнее десятилетие гормональные контрацептивы с антиандрогенным действием широко используются в гинекологической практике. Необходимо дальнейшее изучение изменений коагуляционного гемостаза и поиск методов их профилактики при использовании этих препаратов, что и определило направление нашего исследования.

Цель исследования – разработка системы профилактических мероприятий по снижению риска развития нарушений гемокоагуляции у женщин, принимающих контрацептивы с антиандрогенным действием.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-социальный статус, лечебные эффекты и побочные явления у женщин, принимающих низкодозированный ципротеронсодержащий контрацептив.
2. Оценить клинико-социальный статус, лечебные эффекты и побочные явления у женщин, принимающих микродозированный дроспиренонсодержащий контрацептив.
3. Исследовать состояние коагуляционного гемостаза и липидпероксидации у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием.
4. Выявить наиболее информативные тесты нарушений гемокоагуляции у обследуемого контингента.
5. Оценить эффективность и целесообразность использования комплекса витаминов и антиоксидантов для профилактики гемокоагуляционных сдвигов у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным эффектом.

Научная новизна. У женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием, содержащие 35 мкг этинилэстрадиола в комбинации с 2 мг ципротерона ацетата и 20 мкг этинилэстрадиола в комбинации с 3 мг дроспиренона, выявлена активация коагуляционного гемостаза. Эти изменения более выражены при приеме большей дозы этинилэстрадиола.

Впервые выявлена способность данных комбинаций половых стероидов интенсифицировать процессы перекисного окисления липидов с избыточным накоплением в эритроцитах первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных продуктов липидпероксидации (малоновый диальдегид, сумма кетодиенов и сопряженных триенов). В то же время рост свободно-радикальной активности не сопровождается адекватным увеличением активности антиоксидантной системы.

Впервые патогенетически обоснована целесообразность применения комплекса витаминов-антиоксидантов и минералов (селмевит) для профилактики нарушений гемокоагуляции у женщин, принимающих контрацептивы с антиандрогенным действием, и установлены наиболее показательные диагностические тесты.

Практическая значимость. Результаты работы позволили разработать систему мер профилактики, направленных на оптимизацию ведения женщин, принимающих контрацептивы с антиандрогенным действием. Выявлены наиболее информативные тесты диагностики нарушений коагуляционного гемостаза у данного контингента женщин. Показана эффективность и целесообразность предложенного метода профилактики нарушений гемокоагуляции комплексным антиоксидантом.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У женщин, получающих гормональные контрацептивы с антиандрогенным действием при дозе этинилэстрадиола 20 мкг, выявлено снижение фибринолиза через 1 месяц от начала приема. При дозе 35 мкг этинилэстра-

диола, кроме того, повышается общая свертываемость крови и снижается антикоагулянтный потенциал. Эти изменения сохраняются в течение 6 циклов наблюдения.

2. Маркерами ранних нарушений гемокоагуляции у женщин, использующих контрацептивы с антиандрогенным эффектом, являются протромбиновое /международное нормализованное отношение, концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров, активность антитромбина III, индекс резерва плазминогена.

3. Активация гемокоагуляции при приеме контрацептивов с антиандрогенным действием сопровождается активацией свободно-радикального окисления и снижением антиоксидантной защиты.

4. Назначение комплекса витаминов-антиоксидантов и минералов (сел-мевит) женщинам, принимающим комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием, существенно снижает свободно-радикальную активность и гемостатический потенциал.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения. Результаты исследования внедрены в работу Многопрофильной клиники ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России; женской консультации ММАУ «Городская поликлиника №6» (г. Тюмень), ГБУЗ ЯНАО «Тарко-Салинская ЦРБ»; в вариативную часть учебного процесса кафедры акушерства и гинекологии для студентов 4, 5 и 6 курсов лечебного и педиатрического факультетов ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Апробация. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство. Урал» (Тюмень, 2010, 2012); на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012); 47 ежегодной Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной медицины и фармации» (Тюмень, 2013).

Публикации. По материалам исследований опубликована 21 печатная работа, из них 8 в изданиях, включённых в перечень ВАК РФ.

Личный вклад. Автор лично участвовал в получении исходных данных, научных результатов, проведении статистической обработки, интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах, содержит 34 таблицы и 18 рисунков, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации, а также библиографический указатель (120 отечественных и 80 иностранных источников).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в период 2008-2014 гг. на базе акушерско-гинекологического отделения (зав. отделением профессор, д.м.н. В.А. Полякова), в клинко-диагностической лаборатории (зав. к.м.н.

Н.Ю. Южакова) Многопрофильной клиники и в биохимической лаборатории ЦНИЛ (зав. к.м.н., доцент В.А. Платицын) ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России. Научный консультант: профессор кафедры биологической химии, д.м.н. Бышевский А.Ш.

В проспективном, динамическом, когортном, рандомизированном исследовании принимали участие 184 женщины в возрасте 18-35 лет, в том числе 25 здоровых доноров (возраст $25,0 \pm 0,8$ лет, контрольная группа) во 2 фазе менструального цикла (рис.1). Все пациентки с показаниями к назначению антиандрогенных комбинированных оральных контрацептивов были разделены на 2 группы: 88 женщин принимали 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата (Диане-35, II группа); 71 женщина принимала КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Джес, III группа). В пределах приема каждого контрацептивного препарата формировали однородные группы пациенток: группа сравнения (женщины получали только КОК) и основная группа (дополнительно принимали селмевит). Женщинам основных групп комплекс витаминов-антиоксидантов селмевит назначался по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 дней, повторяя курсы каждые 3 месяца.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследуемые группы являлись: наличие показаний для назначения антиандрогенных комбинированных оральных контрацептивов, репродуктивный возраст (18-35 лет), отсутствие противопоказаний к назначению контрацептивных препаратов и информированное согласие на обследование.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 35 лет, отказ или неспособность соблюдать протокол исследования, лекарственная или алкогольная зависимость, психиатрические заболевания, тяжелые формы аллерги-

ческих заболеваний, тяжелые соматические заболевания, беременность, диагностированные злокачественные опухоли, указание на прием лекарственных средств, влияющих на свертывающую активность крови, в том числе гормональные контрацептивы за 6 месяцев до начала исследования; наследственный анамнез, отягощенный тромботическими явлениями среди родственников первой линии; наличие противопоказаний к использованию комбинированных оральных контрацептивов в соответствии с категориями приемлемости, разработанными экспертами ВОЗ [ВОЗ, 2009; РФ, 2012].

Методы исследования. Обследование пациенток проводилось в соответствии с приказом № 808 от 2 декабря 2009 года, с 2012 года – в соответствии с приказом № 572 от 12 ноября 2012 года. Изучение семейного анамнеза проводили для исключения наследственных форм тромбофилий: выясняли наличие тромбозов у родственников первой и второй линий на глубину до 60 лет [А.В. Куликов и др., 2013]. Перед назначением КОК с антиандрогенным действием и в течение 6 циклов наблюдения оценивали симптомы андрогензависимой дерматии: наличие и степень тяжести акне; гирсутизм, оцениваемый с помощью гирсутного числа по шкале D. Ferriman, J. Galvey (1961); наличие андрогенной алопеции.

Забор крови для исследования проводили из локтевой вены натощак (на 19-21 дни менструального цикла в контрольной группе, на 19-21 день приема контрацептива в основных и группах сравнения) в вакуумные одноразовые пробирки, содержащие стабилизаторы, рекомендуемые методиками анализа, соблюдая требования преаналитического этапа в гемостазиологии [А.А. Козлов и др., 2011].

Методы исследования коагуляционного гемостаза. Активированное время рекальцификации (АВР), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); тромбиновое время (ТВ); протромбиновое время (ПТВ), протромбиновое отношение (ПО), международное нормализованное отношение (МНО); содержание фибриногена (ФГ). Концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли с помощью количественного варианта фенантролинового теста. Индекс резерва плазминогена (ИРП) оценивали для характеристики активности фибринолиза, определяя время лизиса эуглобулинов (активатор - стрептокиназа). Для определений этих показателей использовали реагенты фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул), следуя фирменной инструкции. Концентрацию Д-димеров определяли иммунометрически с помощью набора реактивов «D-dimer», Axis-Shield на анализаторе Nycocard-reader, результат выражали количественно в мкг/мл. Активность антитромбина III (АТ III) определяли по Abildgaard в описании [А.А. Козлов и др., 2011].

Интенсивность ЛПО исследовали в эритроцитах венозной крови пациенток и оценивали по содержанию продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта методом И.А. Волчегорского с сотр. [1989] по описанию Т.Д. Журавлевой и др. [2008]. Замер экстрагированных продуктов выполняли на спектрофотометре СФ - 2000 на длинах волн 220 нм (вещества с изолированными двойными связями), 232 нм (диеновые конъюга-

ты), 278 нм (кетодиены и сопряженные триены), 440 нм (шиффовы основания), выражая результат в единицах оптической плотности; вычисляли индексы окисленности липидов: ИОЛГ₂₃₂, ИОЛГ₂₇₈, ИОЛИ₂₃₂, ИОЛИ₂₇₈. Концентрацию МДА определяли спектрофотометрически в реакции с тиобарбитуровой кислотой.

Антиоксидантный потенциал оценивали по активности: глутатион-S-трансферазы (Г-S-T, мкмоль/мл/мин) эритроцитов, измеренной спектрофотометрически; супероксиддисмутазы эритроцитов (СОД, % торможения) – в реакции восстановления нитросинего тетразолия; концентрации в плазме витаминов А и Е, определяемых флуорометрически (мкг/мл) [Т.Д. Журавлева и др., 2008].

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows all, Microsoft Office Excel 2013 for Windows 2013, методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений, вычисляя средние значения (M), и их ошибки (m). Статистически значимые различия определяли с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Манна-Уитни (U). Различия признавали достоверными при значениях величины вероятности $p \leq 0,05$. Статистические взаимосвязи изучали с помощью непараметрического метода корреляции на основе расчёта значений коэффициента корреляции Спирмена. Графический анализ данных проводили в среде Microsoft Excel 2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых II группы (принимающих 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата) составил $21,5 \pm 0,4$ и $20,8 \pm 0,5$ лет, III группы (принимающих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) – $21,6 \pm 0,7$ и $21,3 \pm 0,9$ лет в группах сравнения и основных соответственно. Группы сравнения и основные были однородны по клинико-anamnestической характеристике, структуре генитальной и экстрагенитальной патологии.

Необходимо отметить высокую частоту гинекологических заболеваний среди обследуемых женщин II и III групп (рис. 2), что является закономерным, так как КОК с антиандрогенным действием используются в основном с лечебной целью [Э.К. Айламазян и др., 2011; Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, 2014].

Так, более 70% обследуемых II группы и 60% обследуемых III группы имели нарушения менструальной функции: олигоопсоменорею, дисменорею, реже – полименорею. Высокая частота нарушений менструального цикла среди пациенток обусловлены гиперандрогениями различного генеза (СПКЯ – у 16% обследуемых II группы и 7% обследуемых III группы, адреногенитальный синдром – у 28% и 17% II и III групп соответственно, гиперандрогении сочетанного генеза – 13,5% и 8,5% обследуемых), явившимися показанием к назначению данных контрацептивов. Хронический цервицит выявлен у каждой четвертой женщины, принимающей КОК с антиандрогенным действием. Реже встречались другие воспалительные (хронический сальпингоофорит) и невоспалительные (эндометриоз, миома матки) заболевания органов малого

таза. Сочетанная гинекологическая патология отмечена более чем у половины обследуемых.

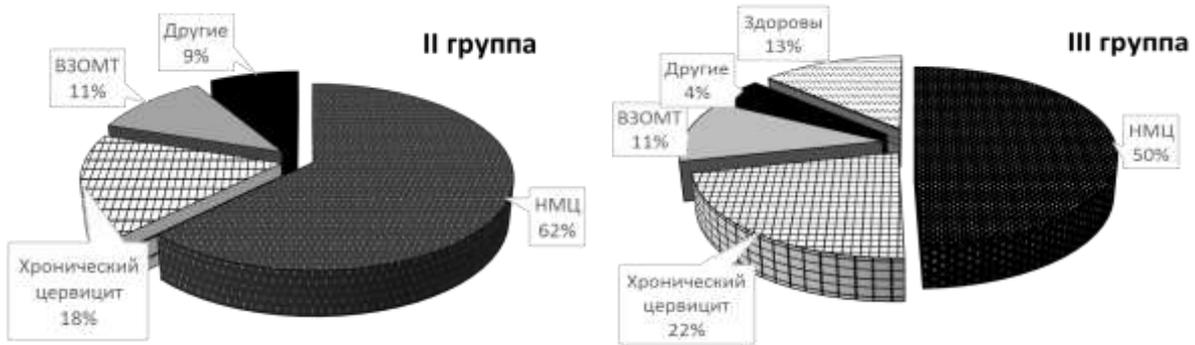


Рисунок 2 - Структура гинекологической заболеваемости женщин II (принимающих 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата) и III групп (принимающих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона), %

Согласно представленным на рис. 3 данным, у женщин, принимающих КОК с антиандрогенным действием, происходит нормализация менструальной функции: с 1-го цикла у всех пациенток кровотечение отмены становится регулярным, умеренным, уменьшается его болезненность с каждым последующим циклом.

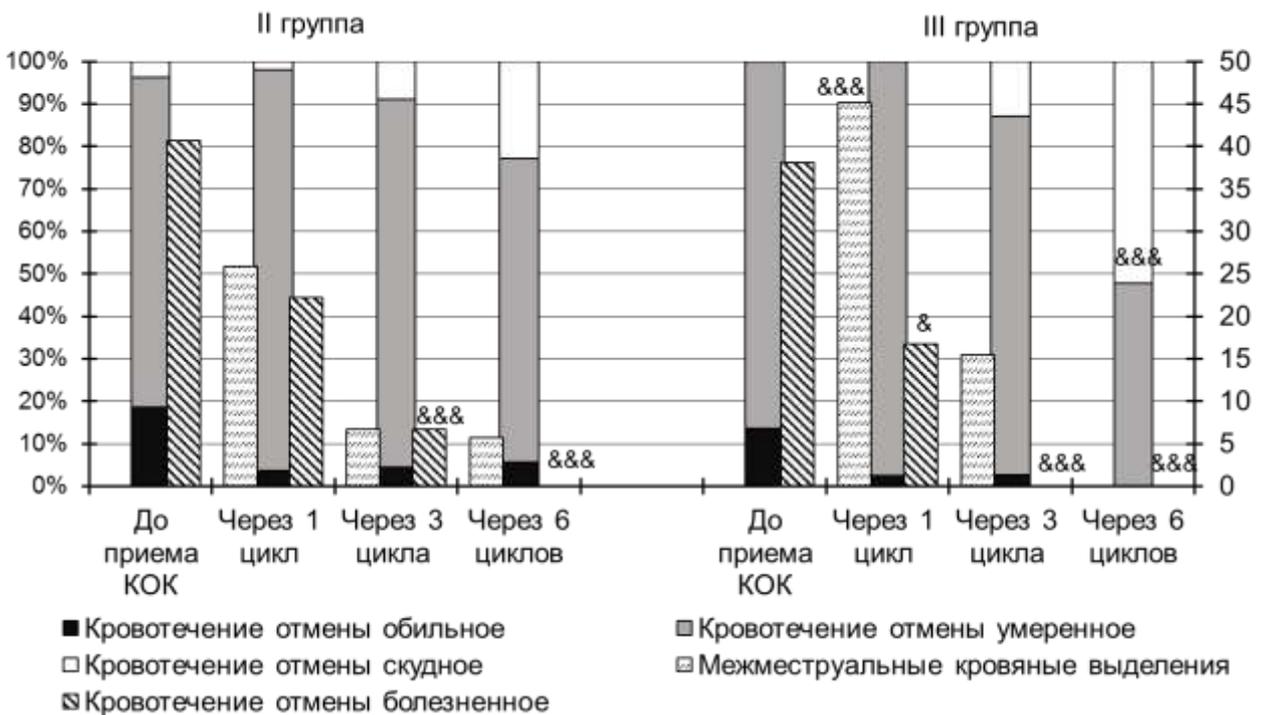


Рисунок 3 – Характеристика менструальной функции женщин, принимающих 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата (II группа), 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (III группа), %

Примечание: & - различия достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; && - $p \leq 0,01$; &&& - $p \leq 0,001$)

Кроме того, возрастает частота скудного кровотечения отмены: через шесть циклов – у трети обследуемых II группы, у половины обследуемых III группы. Однако необходимо отметить высокую частоту межменструальных кровянистых выделений в первые циклы (у четверти женщин, принимающих низкодозированный ципротеронсодержащий контрацептив; у половины обследуемых, принимающих микродозированный дроспиренонсодержащий препарат), которая снижалась в последующие циклы.

До приема КОК около 10% пациенток отмечали мастодинию и нагрубание молочных желез в предменструальный период (рис. 4). Частота мастодинии через один цикл незначительно повысилась на фоне приема 35 мкг ЭЭ/2 мг ЦА, на фоне приема 20 мкг ЭЭ/3 мг ДСП – в 4 раза. В последующие циклы частота мастодинии снижалась, в большей степени в группах женщин, принимавших дополнительно селмевит. Возможно, это связано с воздействием селена и витаминов, которые используются в комплексном лечении мастопатии [С.Е. Малыгин, 2013] и профилактике рака молочной железы [S. Suzana, 2009; С. Meplan, J. Hesketh, 2014].

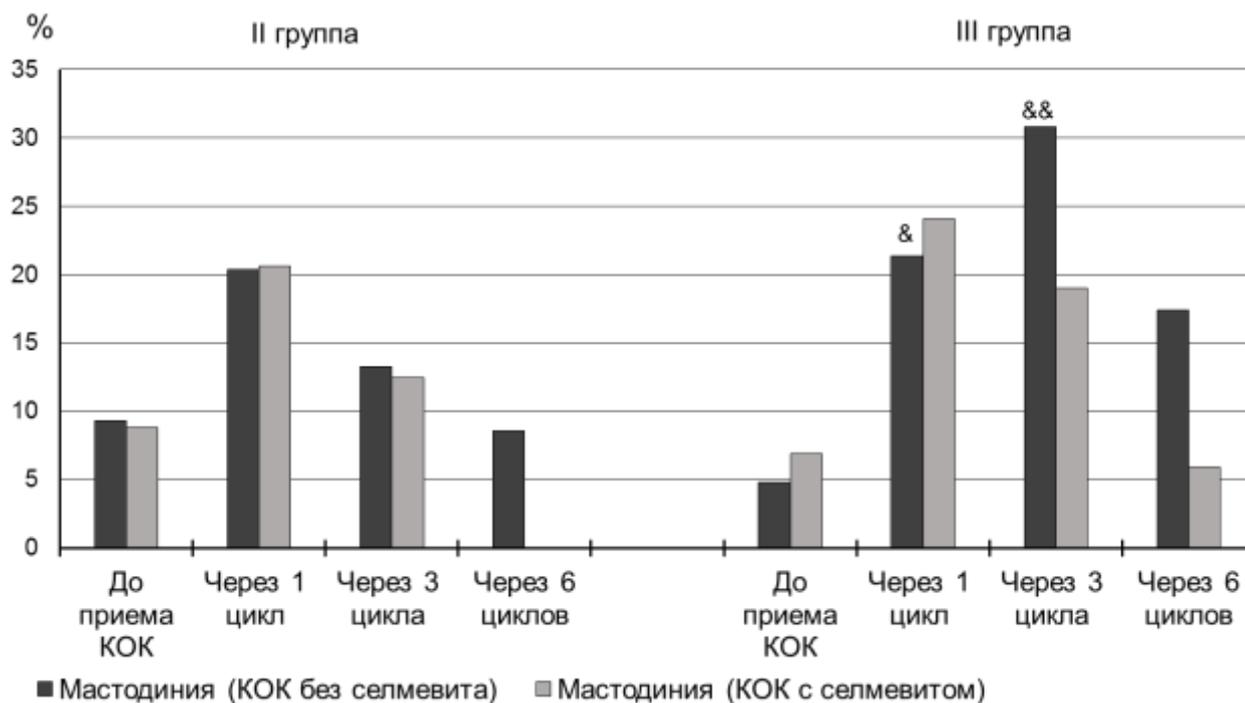


Рисунок 4 – Частота мастодинии на фоне приема 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата (II группа), 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (III группа)

Примечание: & - различия достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$); && - $p \leq 0,01$; &&& - $p \leq 0,001$; # - различия достоверны относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$)

При оценке симптомов андрогензависимой дерматии выявлено достоверное снижение частоты акне в три раза после трёх циклов приема контрацептивов с антиандрогенным действием, после 6 циклов лечения акне отмечали только две пациентки II группы.

Большинство женщин, принимающих КОК с антиандрогенным эффектом, переносили назначенный препарат хорошо уже с первого цикла (85% и

83,3% II и III группы соответственно), остальные – удовлетворительно. Две пациентки II группы и одна пациентка III группы плохо переносили назначенный препарат, что послужило причиной отмены препарата.

У женщин, принимающих 35 мкг ЭЭ/2 мг ЦА, выявлено повышение общей свёртывающей активности крови уже через 1 цикл: достоверное снижение МНО относительно исходных показателей (таблица 1). Концентрация РФМК достоверно повысилась в 4,4 раза относительно исходных показателей через один цикл ($p \leq 0,001$, рис. 5), в 6 раз – через 6 циклов ($p \leq 0,001$), свидетельствуя об ускорении непрерывного внутрисосудистого свёртывания. Активацию НВСК подтверждает и достоверное повышение концентрации Д-димеров в 2,3 раза через три цикла относительно контрольных показателей.

Активность АТ III через один цикл достоверно снизилась на 17% относительно контрольных и исходных показателей ($p \leq 0,001$), а через 3 и 6 циклов вернулась к исходным значениям. Наряду с угнетением противосвёртывающей системы через один цикл зафиксировано угнетение фибринолиза: ИРП через 1 цикл достоверно снизился относительно контрольных ($p \leq 0,001$) и исходных ($p \leq 0,05$) показателей, однако через 3 и 6 циклов активность плазминогена восстановилась. Для концентрации фибриногена едва наметилась тенденция к повышению на протяжении трех циклов, и только к 6-му циклу повышение на 17% относительно исходных показателей стало достоверным ($p \leq 0,05$).

Таблица 1 – Показатели коагуляционного гемостаза у женщин, принимающих 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата (группа сравнения), $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа, n=17	До приема КОК, n=24	Через 1 цикл, n=31	Через 3 цикла, n=33	Через 6 циклов, n=27
АВР, с	96,3±4,6	98,8±3,8	97,1±3,2	101,5±2,6	105,3±4,9
АЧТВ, с	27,9±1,0	28,1±0,6	26,3±0,7	27,9±0,8	29,0±0,9"
ПТВ, с	14,3±0,3	13,7±0,5	13,6±0,3	14,0±0,4	13,7±0,6
ПТИ, %	95,0±1,9	95,6±1,4	98,5±1,4	102,8±3,9* ^{&}	95,5±1,4
ПО	1,05±0,02	1,06±0,02	1,02±0,02	0,99±0,04	1,05±0,02
МНО	1,07±0,02	1,07±0,02	1,01±0,02 ^{&}	1,03±0,02*	1,05±0,02
ТВ, с	16,0±0,6	16,0±0,4	15,7±0,3	16,7±0,5	16,9±0,5
Фибриноген, г/л	2,9±0,2	3,0±0,2	3,1±0,1	3,2±0,1	3,5±0,2 ^{&*}
РФМК, мг/дл	0,8±0,5	1,1±0,5	4,8±0,9 ^{&&&***}	4,9±0,9 ^{&&&***}	6,0±1,4 ^{&&&***}
Д-димер, мкг/мл	0,08±0,01	0,11±0,01	0,10±0,01	0,18±0,04*	0,12±0,01*
АТ III, %	116,4±3,1	114,8±2,5	95,3±4,2 ^{&&&***}	109,0±3,5	105,8±5,6
ИРП, %	98,6±1,5	98,0±2,0	91,8±1,7 ^{&***}	97,3±2,0"	97,8±2,6"

Примечание: * - изменения достоверны относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,001$); [&] - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; ^{&&} - $p \leq 0,01$; ^{&&&} - $p \leq 0,001$); " - изменения достоверны относительно показателей 1-го цикла ($p \leq 0,05$)

У женщин, принимающих 35 мкг ЭЭ/2 мг ЦА и селмевит, ПТВ укоротилось относительно показателей контрольной группы через 1 цикл ($p \leq 0,05$ соответственно, таблица 2) на фоне тенденции к снижению ПО/МНО.

Концентрация РФМК достоверно повысилась относительно исходных показателей в три раза ($p \leq 0,01$), однако не отличалась от показателей контрольной группы и не превышала референтные значения (4 мг/дл, рис. 5). Очевидно, непрерывное внутрисосудистое свёртывание крови активировалось, но не выходило за пределы физиологической нормы. Это подтверждает и стабильный уровень Д-димеров плазмы крови в течение 6 циклов.

Активность АТ III через один цикл была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Снижение активности АТ III на 12% произошло только через три цикла ($p \leq 0,05$). На фоне приема селмевита не наблюдалось угнетения фибринолиза: ИРП достоверно не изменялся, и через один цикл был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Таблица 2 – Показатели коагуляционного гемостаза у женщин, принимающих 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата с селмевитом (основная группа), $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа, n=17	До приема КОК, n=24	Через 1 цикл, n=27	Через 3 цикла, n=18	Через 6 циклов, n=14
АВР, с	96,3±4,6	98,8±3,8	100,7±3,7	102,0±5,2	109,2±3,7
АЧТВ, с	27,9±1,0	28,1±0,6	26,9±0,4	26,8±0,9	28,1±1,6
ПТВ, с	14,3±0,3	13,7±0,5	13,5±0,3*	12,5±0,8	14,4±0,9
ПТИ, %	95,0±1,9	95,6±1,4	96,7±1,3	95,9±2,2	93,0±1,9
ПО	1,05±0,02	1,06±0,02	1,02±0,01	1,05±0,03	1,06±0,03
МНО	1,07±0,02	1,07±0,02	1,03±0,02	1,06±0,03	1,07±0,03
ТВ, с	16,0±0,6	16,0±0,4	16,0±0,6	16,0±0,5	15,8±1,1
Фибриноген, г/л	2,9±0,2	3,0±0,2	3,2±0,2	3,5±0,2	2,9±0,2 [@]
РФМК, мг/дл	0,8±0,5	1,1±0,5	3,1±0,7 ^{&&*}	2,7±1,0	2,6±1,0
Д-димер, мкг/мл	0,08±0,01	0,11±0,01	0,09±0,01	0,11±0,02	0,10±0,01
АТ III, %	116,4±3,1	114,8±2,5	112,7±4,7 [#]	101,1±5,6 ^{*&}	111,5±5,4
ИРП, %	98,6±1,5	98,0±2,0	99,6±2,1 ^{##}	97,2±2,2	104,5±4,5

Примечание: * - изменения достоверны относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$); & - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; && - $p \leq 0,01$); # - изменения достоверны относительно показателей группы сравнения в том же цикле ($p \leq 0,05$; ## - $p \leq 0,01$)

Таким образом, прием 35 мкг ЭЭ/2 мг ЦА вызывает активацию общей свёртывающей активности и непрерывного внутрисосудистого свёртывания крови при угнетении противосвёртывающей системы и фибринолиза уже через один цикл, что позволяет говорить о выраженном напряжении в коагуляционном гемостазе. Использование селмевита ограничивает гемостатические сдвиги: несмотря на повышение ОСАК в первые циклы, не происходит ускорения непрерывного внутрисосудистого свёртывания и угнетения фибринолиза, а снижение антикоагулянтного потенциала происходит только через три цикла.

При исследовании продуктов липидпероксидации в эритроцитах женщин, принимающих 35 мкг ЭЭ/ 2 мг ЦА (рис. 6), наблюдалось достоверное

повышение концентрации МДА в 2,2 раза ($p \leq 0,001$), которое сохранялось в течение 6-ти циклов наблюдения. Активация ЛПО сопровождается ростом индексов окисленности: ИОЛГ₂₇₈, ИОЛИ₂₇₈, ИОЛИ₂₃₂ через три цикла ($p \leq 0,01$). В группе женщин, принимавших дополнительно селмевит, наблюдались сходные изменения: концентрация МДА повысилась через один цикл в 1,8 раза ($p \leq 0,001$) относительно контрольной группы, через три цикла продолжала возрастать относительно исходных и контрольных значений, а к 6-му циклу незначительно снизилась, превышая только показатели здоровых женщин ($p \leq 0,001$).

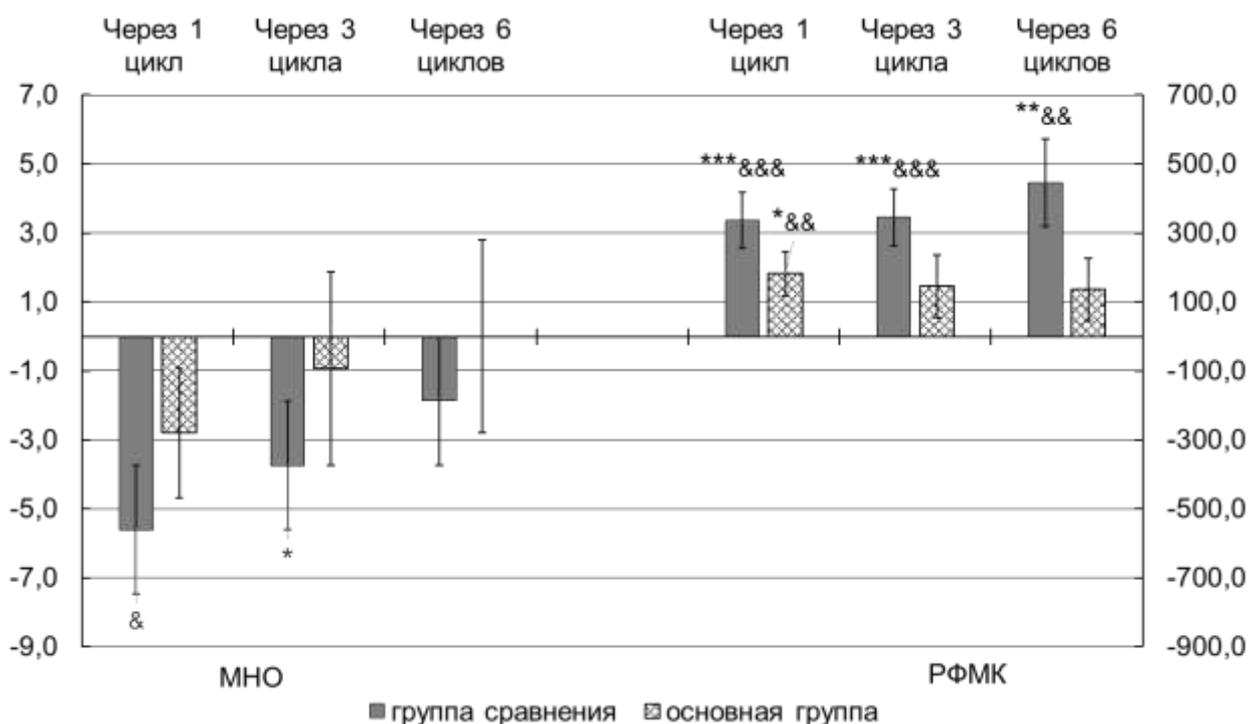


Рис. 5. Отклонения (в % к исходным данным) показателей гемокоагуляции у женщин, принимающих 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг дигестерона ацетата

Примечание: * - изменения достоверны относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$); & - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; && - $p \leq 0,01$; &&& - $p \leq 0,001$); # - изменения достоверны относительно показателей группы сравнения в том же цикле ($p \leq 0,05$)

При исследовании состояния антиоксидантной защиты выявлены достоверные различия между группой сравнения и основной (таблица 3). Так, активность глутатион-S-трансферазы снижалась на протяжении 6 циклов приема 35 мкг ЭЭ/2 мг ЦА. В основной группе активность этого важнейшего фермента-антиоксиданта оставалась стабильной, и через 6 циклов достоверно превышала показатель группы сравнения ($p \leq 0,01$).

Концентрация витамина Е снизилась через один цикл только в группе сравнения на 17% ($p \leq 0,05$ относительно контрольной группы), через три цикла продолжала снижаться (на 23% относительно исходных значений, $p \leq 0,01$), а к 6-му циклу вернулась к исходным значениям.

В группе женщин, дополнительно принимавших селмевит, снижение концентрации витамина Е произошло позже – после 3-го цикла на 12% отно-

сительно контрольных показателей ($p \leq 0,05$), после 6 циклов – и относительно исходных показателей ($p \leq 0,05$).

Таким образом, на фоне приема 35 мкг ЭЭ/2 мг ЦА происходит активация липидпероксидации, и снижение антиоксидантного потенциала. Эти изменения более выражены в группе женщин, не применявших селмевит (рис. 6).

Таблица 3 – Состояние антиоксидантной активности крови у женщин, принимающих 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата, $M \pm m$ (1 строка – группа сравнения, 2 строка – основная группа)

Показатель	Контрольная группа, n=22	До приема КОК, n=21	Через 1 цикл	Через 3 цикла	Через 6 циклов
Г-S-T, мкмоль/мл в мин	569,2±74,9	420,8±58,8	554,4±134,5	335,6±87,4*	245,6±88,9**&
			496,4±78,7	529,8±109,5	562,1±73,0 ^{##}
Витамин А, мкг/мл	0,74±0,02	0,72±0,05	0,65±0,08	0,63±0,08	0,74±0,08
			0,66±0,06	0,72±0,05	0,65±0,08
Витамин Е, мкг/мл	8,7±0,2	8,4±0,3	7,1±0,8*	6,5±0,9*&&	8,0±0,9
			8,0±0,6	7,4±0,7*	7,4±0,3**&

Примечание: * - изменения достоверны относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,001$); & - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; && - $p \leq 0,01$); ^{##} - изменения достоверны относительно показателей группы сравнения в том же цикле ($p \leq 0,01$)

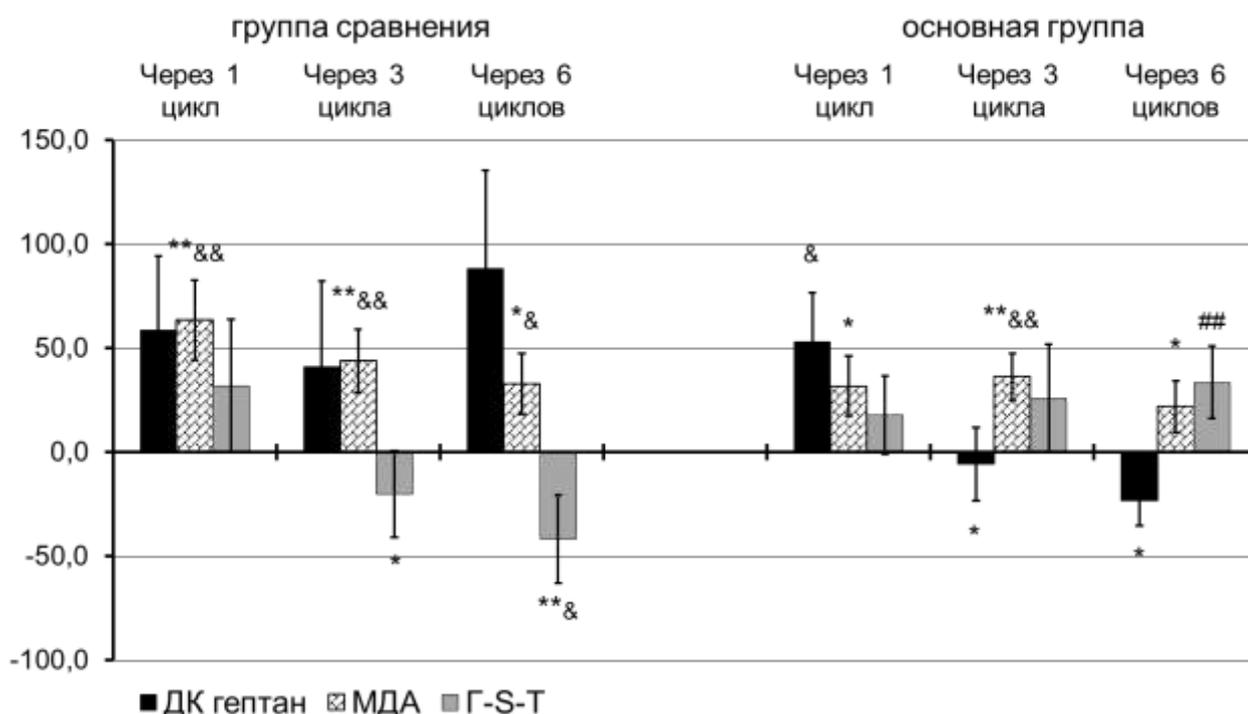


Рисунок 6 – Отклонения (в % к исходным данным) показателей липидпероксидации и антиоксидантной защиты на фоне приема 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата

Примечание: * - изменения достоверны относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$); & - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; && - $p \leq 0,01$; &&& - $p \leq 0,001$); # - изменения достоверны относительно группы сравнения в том же цикле ($p \leq 0,05$)

На фоне приема микродозированного дроспиренонсодержащего контрацептива с первого цикла наметилась тенденция к снижению МНО и ПО, укорочению АВР и АЧТВ (таблица 4). Статистически значимое снижение ПО и МНО произошло только после 6-го цикла на фоне повышения ПТИ ($p \leq 0,05$). Повышение общей свёртываемости крови сопровождалось угнетением фибринолиза: индекс резерва пламиногена снизился через один цикл на 10% ($p \leq 0,05$), а в последующие циклы возрос до исходных показателей.

Таблица 4 – Показатели коагуляционного гемостаза у женщин, принимающих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (группа сравнения), $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа, n=17	До приема КОК, n=27	Через 1 цикл, n=21	Через 3 цикла, n=22	Через 6 циклов, n=16
АВР, с	96,3±4,6	100,6±3,3	93,0±2,8	98,9±4,0	99,7±5,3
АЧТВ, с	27,9±1,0	27,9±0,7	26,8±0,6	27,3±0,5	27,6±0,9
ПТВ, с	14,3±0,3	14,3±0,3	13,6±0,3	13,9±0,6	13,9±0,4
ПТИ, %	95,0±1,9	93,7±1,5	95,4±1,8	95,3±1,9	100,0±2,8 ^{&}
ПО	1,05±0,02	1,08±0,02	1,04±0,02	1,05±0,02	1,01±0,02*
МНО	1,07±0,02	1,08±0,02	1,05±0,02	1,07±0,03	0,99±0,03 ^{&*}
ТВ, с	16,0±0,6	16,4±0,4	16,5±0,2	17,3±0,5	16,2±0,4
Фибриноген, г/л	2,9±0,2	3,4±0,1	3,0±0,2	3,0±0,2	2,6±0,1 ^{&&&*} @
РФМК, мг/дл	0,8±0,5	2,8±0,7	2,4±0,8	2,7±0,4	2,3±1,0
Д-димер, мкг/мл	0,08±0,01	0,12±0,01	0,12±0,02	0,12±0,02	0,10±0,01
АТ III, %	116,4±3,1	110,9±2,9	107,8±3,31	115,0±3,4	118,6±3,7
ИРП, %	98,6±1,5	100,0±2,0	92,5±2,8 ^{*&}	99,2±1,6"	105,3±3,5"

Примечание: * - изменения достоверны относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$); [&] - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; ^{&&} - $p \leq 0,01$; ^{&&&} - $p \leq 0,001$); " - изменения достоверны относительно показателей первого цикла ($p \leq 0,05$); [@] - изменения достоверны относительно показателей третьего цикла ($p \leq 0,05$)

В группе женщин, принимающих 20 мкг ЭЭ/ 3 мг ДСП и селмевит, наблюдалась тенденция к укорочению АВР относительно исходных показателей через 6 циклов (таблица 5). Для АЧТВ наоборот, наметилась тенденция к удлинению, и через 3 цикла АЧТВ было достоверно длиннее, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Снижение активности АТ III относительно показателей контрольной группы произошло только через 3 цикла ($p \leq 0,05$), однако достоверных различий в активности этого важнейшего антикоагулянта между группой сравнения и основной не выявлено. Активность фибринолиза возросла уже через один цикл относительно показателей контрольной группы ($p \leq 0,01$) и была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Таким образом, прием микродозированного дроспиренонсодержащего контрацептива вызывает угнетение фибринолиза с первого цикла. В последующие циклы активность пламиногена восстанавливается, однако сохраняются гиперкоагуляционные сдвиги. В группе женщин, принимавших дополнительно селмевит, гиперкоагуляционные сдвиги ограничены, наоборот, удли-

нение АЧТВ позволяет говорить о гипокоагуляции, повышение ИРП – об активации фибринолиза. Важно отметить отсутствие ускорения непрерывного внутрисосудистого свертывания крови на фоне приема 20 мкг ЭЭ/3 мг ДСП с селмевитом и без него, что обусловлено микродозированным составом препарата.

Таблица 5 – Показатели коагуляционного гемостаза у женщин, принимающих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона с селмевитом (основная группа), $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа, n=17	До приема КОК, n=27	Через 1 цикл, n=23	Через 3 цикла, n=16	Через 6 циклов, n=15
АВР, с	96,3±4,6	100,6±3,3	101,6±3,6	98,7±4,1"	91,9±5,0
АЧТВ, с	27,9±1,0	27,9±0,7	27,0±0,7	29,3±0,8 [#]	28,1±0,4
ПТВ, с	14,3±0,3	14,3±0,3	13,6±0,2 ^{&}	13,8±0,4	13,8±0,4
ПТИ, %	95,0±1,9	93,7±1,5	95,1±1,0 ^{&}	93,6±2,1	93,9±1,5
ПО	1,05±0,02	1,08±0,02	1,04±0,01	1,05±0,03	1,06±0,02
МНО	1,07±0,02	1,08±0,02	1,04±0,02 ^{&}	1,07±0,03	1,05±0,02
ТВ, с	16,0±0,6	16,4±0,4	16,6±0,5	16,3±0,4	16,7±0,4
Фибриноген, г/л	2,9±0,2	3,4±0,1	3,3±0,1	3,3±0,2	3,1±0,2
РФМК, мг/дл	0,8±0,5	2,8±0,7	2,7±0,7*	2,8±0,8*	2,3±0,9
Д-димер, мкг/мл	0,08±0,01	0,12±0,01	0,11±0,01*	0,09±0,00 ^{&&&}	0,10±0,02
АТ III, %	116,4±3,1	110,9±2,9	114,8±3,1	108,7±2,8*	110,6±4,6
ИРП, %	98,6±1,5	100,0±2,0	106,8±2,9 ^{*#&}	98,3±2,2"	104,1±3,1

Примечание: * - изменения достоверны относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$); [&] - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; ^{&&} - $p \leq 0,01$; ^{&&&} - $p \leq 0,001$); " - изменения достоверны относительно показателей 1-го цикла ($p \leq 0,05$); [@] - изменения достоверны относительно показателей третьего цикла ($p \leq 0,05$); [#] - изменения достоверны относительно группы сравнения в том же цикле ($p \leq 0,05$; ^{##} - $p \leq 0,01$)

При исследовании показателей липидпероксидации на фоне приема 20 мкг ЭЭ/3 мг ДСП (рис. 7) через 1 цикл выявлено повышение концентрации МДА в 2,4 раза ($p \leq 0,001$), показателей ИОЛГ₂₇₈, ИОЛИ₂₃₂, ИОЛИ₂₇₈ относительно исходных и контрольных показателей, которое сохранялось в течение 6 циклов.

В группе женщин, принимавших низкодозированный дроспиренонсодержащий контрацептив с селмевитом, наблюдались сходные изменения, однако менее выраженные: ограничен прирост МДА, ИОЛГ₂₇₈, ИОЛИ₂₃₂, гептанэкстрагируемых ДК, снижение изопренолрастворимых веществ с изолированными двойными связями.

Прием 20 мкг ЭЭ/3 мг ДСП оказывает влияние на антиоксидантную защиту (таблица 6): повышается активность Г-S-T через 3 цикла, снижается концентрация витаминов А и Е плазмы крови через 6 циклов.

Дополнительное использование селмевита ограничивает эти изменения: активность Г-S-T не изменяется относительно исходных значений, концентрация витамина А повышается в течение 3-х циклов, а через 6 циклов снижается, в то время как для витамина Е наблюдается противоположная карти-

на: снижение в течение первых трех циклов, повышение до исходного уровня через 6 циклов.

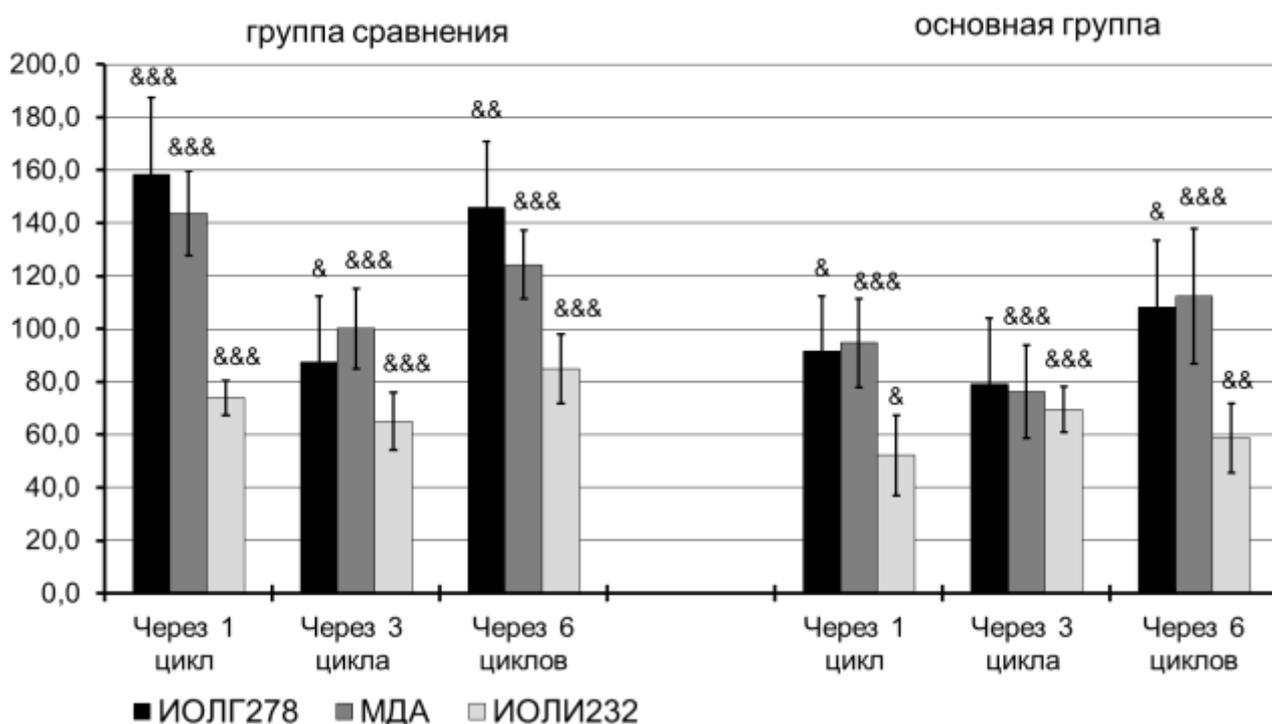


Рисунок 7 – Отклонения (в % к исходным данным) показателей липидпероксидации у женщин, принимающих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона

Примечание & - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,05$; && - $p \leq 0,01$; &&& - $p \leq 0,001$); # - изменения достоверны относительно группы сравнения в том же цикле ($p \leq 0,05$; ## - $p \leq 0,01$)

Таблица 6 – Состояние антиоксидантной активности крови женщин, принимающих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, $M \pm m$ (1 строка – группа сравнения, 2 строка – основная группа)

Показатель	Контрольная группа, n=25	До приема КОК	Через 1 цикл	Через 3 цикла	Через 6 циклов
Г-S-T, мкмоль/мл в мин	497,9±46,3	541,1±71,2	561,5±105,6	753,1±113,0*	425,5±100,7 [@]
			438,8±62,4	374,3±61,1 [#]	424,8±111,7
Витамин А, мкг/мл	0,77±0,01	0,72±0,02	0,81±0,01	0,82±0,07	0,64±0,07**&&&''
			0,82±0,02*&&&	0,80±0,02&&	0,68±0,07*&&&''
Витамин Е, мкг/мл	8,6±0,1	8,6±0,2	8,3±0,2	8,8±0,6	7,9±0,6*
			8,0±0,4*	7,6±0,6**	9,0±0,7

Примечание: * - изменения достоверны относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$); && - изменения достоверны относительно показателей до приема КОК ($p \leq 0,01$; &&& - $p \leq 0,001$); '' - изменения достоверны относительно показателей 1-го цикла ($p \leq 0,05$); [@] - изменения достоверны относительно показателей 3-го цикла ($p \leq 0,05$); [#] - изменения достоверны относительно показателей группы сравнения в том же цикле ($p \leq 0,05$)

Изучение корреляционной зависимости между показателями гемокоагуляции и липидпероксидации у женщин, принимающих контрацептивы с анти-

андрогенным действием с селмевитом и без него, показало наличие средней отрицательной связи между ТВ, активностью АТ III и МДА, содержанием ДК в изопропанолe и концентрацией Д-димеров, ПО и ИОЛГ₂₇₈, АЧТВ и ИОЛИ₂₇₈ ($r_s > -0,75$; $p \leq 0,05$).

Средняя положительная зависимость выявлена между ДКип, ШОип и ПО; ШОип, ИОЛИ₂₃₂, ИОЛИ₂₇₈ и концентрацией РФМК; ИОЛИ₂₃₂ и концентрацией Д-димеров ($r_s < 0,75$; $p < 0,05$). Содержание витаминов А и Е плазмы крови умеренно отрицательно коррелировало с концентрацией Д-димеров, ИРП ($r_s > -0,75$; $p \leq 0,05$). Полученные данные в очередной раз подтверждают корреляционную зависимость между показателями гемокоагуляции, липидпероксидации и антиоксидантной защиты и обосновывают применение витаминов-антиоксидантов для профилактики нарушений гемокоагуляции у женщин, принимающих контрацептивы с антиандрогенным эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированные оральные контрацептивы, обладающие антиандрогенным действием, широко используются в гинекологической практике благодаря контрацептивным преимуществам и лечебным эффектам. Несмотря на положительные клинические эффекты этих препаратов, на фоне их приёма с первых циклов происходит активация коагуляционного гемостаза, более выраженная при приеме большей дозы этинилэстрадиола. Активация гемокоагуляции сопровождается интенсификацией свободно-радикального окисления, снижением антиоксидантного потенциала. Использование комплекса витаминов-антиоксидантов и минералов (селмевит) снижает активность процессов перекисного окисления липидов и профилактирует нарушения гемокоагуляции у женщин, принимающих контрацептивы с антиандрогенным действием.

ВЫВОДЫ

1. У женщин, принимающих низкодозированный ципротеронсодержащий контрацептив, происходит нормализация менструальной функции после первого цикла, уменьшение симптомов дисменореи после шести циклов в 100% случаев, полименореи, акне у 95% обследуемых после шести циклов лечения; однако после первого цикла высока частота межменструальных кровяных выделений (у 25% обследуемых).

2. Использование микродозированного дроспиренонсодержащего контрацептива способствует уменьшению менструальной кровопотери в 100% случаев после шести циклов приема, болезненности менструаций у всех обследуемых после трех циклов, симптомов андрогензависимой дерматии в 95% случаев после шести циклов; побочные эффекты в виде межменструальных кровяных выделений отмечались у 50,7% женщин, мастодинии – у 22,5% после первого цикла.

3. С первых циклов приёма контрацептивов с антиандрогенным действием активизируется коагуляционный гемостаз, угнетается фибринолиз, что сопровождается активацией липидпероксидации и снижением антиоксидант-

ной защиты. У женщин, принимающих 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата, степень активации коагуляционного гемостаза выше.

4. Женщины, принимающие контрацептивы с антиандрогенным действием, нуждаются в контроле состояния коагуляционного гемостаза после первого цикла, и далее каждые 3-6 месяцев с определением международного нормализованного отношения, концентраций растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров, активности антитромбина III и индекса резерва плазминогена.

5. Для профилактики нарушений гемокоагуляции целесообразен прием селмевита, содержащего витамины, минералы и селен, который существенно снижает активацию липидпероксидации и коагуляционного гемостаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Амбулаторное наблюдение женщин, принимающих контрацептивы с антиандрогенным действием, должно включать динамическое исследование состояния коагуляционного гемостаза после первого цикла, и далее каждые 3-6 месяцев.

2. Оптимальным набором контрольных тестов являются: протромбиновое отношение (международное нормализованное отношение), индекс резерва плазминогена. Женщинам, принимающим низкодозированный ципротеронсодержащий контрацептив Диане-35, дополнительно необходимо определять концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров, активность антитромбина III.

3. Для профилактики нарушений гемокоагуляции у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы Диане-35 и Джес, целесообразно применение комплексного антиоксиданта селмевита по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 дней, повторяя курсы каждые 3 месяца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полякова, В. А. Эффективность проведения комплекса охранорепродуктивных мероприятий среди молодежи / В. А. Полякова, И. А. Карпова, А. М. Полякова, Т. Н. Кармацких-Хвощина // Материалы XII Международной научной конференции и III Международной научной онкологической конференции 29 апреля-07 мая 2008 года, г. Эйлат, Израиль. - 2008. - С. 132-136.

2. **Винокурова, Е. А. Влияние дозы этинилэстрадиола комбинированных оральных контрацептивов на гемостаз / Е. А. Винокурова, Т. Н. Кармацких-Хвощина, И. А. Карпова, О. А. Арабаджи, В. В. Елисеева, О. С. Королева, Я. Д. Терсенова, А. М. Полякова // Современные наукоемкие технологии. – Турция (Анталия). 2008. – № 7. - С. 69-70.**

3. **Малхазова, М. Т. Взаимосвязь гемостаза и перекисного окисления липидов при оперативном лечении у больных раком матки / М. Т. Малхазова, Е. А. Винокурова, И. А. Карпова, Н. Н. Яскевич, Т. Н. Кармацких-Хвощина // Аллергология и иммунология. - Москва. - 2009. - том 10. - № 1. - С. 90-91.**

4. Полякова, В. А. Оценка активности процессов перекисидации липидов и антиоксидантной защиты в крови при гинекологических лапароскопических операциях / В. А. Полякова, Е. А. Винокурова, С. Н. Суплотов, Т. Д. Журавлева, И. А. Карпова, Н. Н. Яскевич, М. Т. Малхазова, Т. Н. Кармацких-Хвощина // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва. 2009. - № 6. - С. 37-39.

5. Кармацких-Хвощина, Т. Н. Коррекция витаминами-антиоксидантами изменений гемостаза на фоне гормональной контрацепции / Т. Н. Кармацких-Хвощина, В. А. Полякова, Е. А. Винокурова, И. А. Карпова, О. А. Арабаджи // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума Мать и дитя. - Москва. - 2009. - С. 320-321.

6. Полякова, В. А. Гемостатические сдвиги на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, прогестагенный компонент которых обладает антиандрогенной активностью / В. А. Полякова, И. А. Карпова, О. А. Арабаджи, И. В. Фомина, Т. Н. Хвощина, М. Г. Галушко // Материалы IV регионального научного форума «Мать и дитя» - Екатеринбург. - 2010. - С. 235-236.

7. Полякова, В. А. Изменения гемостаза у женщин на фоне гормональной контрацепции в зависимости от состава, пути и длительности введения / В. А. Полякова, А. Ш. Бышевский, И. А. Карпова, И. В. Фомина, Т. Н. Хвощина, О. А. Арабаджи, А. Н. Дронь, А. М. Чернова, М. Г. Галушко // Медицинская наука и образование Урала. - Тюмень. - 2011. - №3. - С.18-21.

8. Бышевский, А. Ш. Изменения гемостаза у женщин на фоне гормональной контрацепции в зависимости от состава, пути и длительности введения / А. Ш. Бышевский, В. А. Полякова, И. А. Карпова, Т. Н. Хвощина, О. А. Арабаджи, И. В. Фомина, А. М. Полякова, П. Я. Шаповалов // Тромбоз, гемостаз и реология. - Москва. 2011. - №3 (47). - С. 35-40.

9. Винокурова, Е. А. Субъективная переносимость комбинированных оральных контрацептивов / Е. А. Винокурова, Т. Н. Хвощина, И. В. Фомина, А. Н. Дронь, Т. С. Сигильетова // Материалы 46-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых "Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. - Тюмень. - 2012. - С. 86-87.

10. Бышевский, А. Ш. Тромбоцитарное звено гемостаза у женщин на фоне приема препаратов, содержащих этинилэстрадиол и прогестаген / А. Ш. Бышевский, В. А. Полякова, И. А. Карпова, И. В. Фомина, Т. Н. Хвощина, Т. С. Сигильетова, А. М. Чернова // Материалы II научно-практической конференции с международным участием «Медицина: новое в теории и клинической практике». - Академический журнал Западной Сибири. - 2012. - № 1. - С. 4.

11. Бышевский, А. Ш. Послеоперационные тромботические осложнения и их профилактика / А. Ш. Бышевский, О. А. Арабаджи, А. Н. Дронь, И. А. Карпова, Т. С. Сигильетова, Д. М. Тарасов, И. В. Фомина, Т. Н. Хвощина, А. М. Чернова // Гемостаз и перекисное окисление липидов в

некоторых экспериментальных и клинических ситуациях. - Тюмень: Печатник, 2012. - С.180-189.

12. Бышевский, А. Ш. Антиоксиданты и антиагреганты в коррекции нарушений гемостаза / А. Ш. Бышевский, О. А. Арабаджи, А. Н. Дронь, И. А. Карпова, В. А. Полякова, Т. С. Сигильетова, Д. Б. Тарасов, И. В. Фомина, Т. Н. Хвощина, А. М. Чернова // Гемостаз и перекисное окисление липидов в некоторых экспериментальных и клинических ситуациях. - Тюмень: Печатник, 2012. - С.190-199.

13. Бышевский, А. Ш. Гемостаз и липидпероксидация при физиологической и осложненной гестозом беременности / А. Ш. Бышевский, О. А. Арабаджи, А. Н. Дронь, И. А. Карпова, В. А. Полякова, Т. Н. Хвощина, Т. С. Сигильетова, А. М. Чернова // Гемостаз и перекисное окисление липидов в некоторых экспериментальных и клинических ситуациях. - Тюмень: Печатник, 2012. - С. 161-169.

14. Бышевский, А. Ш. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимающих половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагеном дроспиреноном / А. Ш. Бышевский, И. А. Карпова, И. В. Фомина, Т. Н. Хвощина, А. Н. Дронь, А. М. Чернова, Н. С. Киянюк, Д. Б. Тарасов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. - 2012. – № 28 (287). - С. 52-57.

15. Бышевский, А. Ш. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимавших половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагенами / А. Ш. Бышевский, В. А. Полякова, И. А. Карпова, Е. А. Винокурова, Т. Н. Хвощина, О. А. Арабаджи, Т. С. Сигильетова, В. А. Платицын, Т. Д. Журавлева, А. М. Чернова, Д. Б. Тарасов // Вестник Южно-Уральского Государственного Университета. – 2012. Челябинск. - № 28. – С. 58-62.

16. Бышевский, А. Ш. Влияние эстрогенов и гестагенов на гемостаз в эксперименте / А. Ш. Бышевский, И. Е. Городничева, Т. Н. Хвощина // Гемостаз при использовании половых стероидов». - LAP Lambert Academic Publishing. – 2012. – 100 с. – С. 11-13.

17. Бышевский, А. Ш. Влияние оральных контрацептивов, содержащих эстрогены и гестагены, на гемостаз / А. Ш. Бышевский, Т. С. Сигильетова, Т. Н. Хвощина // Гемостаз при использовании половых стероидов». - LAP Lambert Academic Publishing. – 2012. – С. 14-67.

18. Хвощина, Т. Н. Гемостатические сдвиги при использовании гормональной контрацепции на фоне витаминов-антиоксидантов / Т. Н. Хвощина // Медицинская наука и образование Урала. Тюмень. - 2012. - № 3 (71). – Т. 13. С. 58-62.

19. Бышевский, А. Ш. Гемостаз и липидпероксидация при некоторых операциях на матке / А. Ш. Бышевский, И. А. Карпова, Т. Н. Хвощина, Т. С. Сигильетова, В. А. Платицын, Т. Д. Журавлева, А. М. Чернова, Д. Б. Тарасов, Ю. В. Болдырева // Медицинская наука и образование Урала. - Тюмень. - 2012. - № 3 (71). – Т. 13. С. 111-122.

20. Хвощина, Т. Н. Клиническая эффективность и субъективная переносимость джеса / Т. Н. Хвощина, Т. С. Сигильетова // Материалы 47-й Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и моло-

дых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. – Тюмень. – 2013. – С. 41-42.

21. Дронь, А. Н. Особенности процессов липидной перекисидации и антиоксидантной защиты у здоровых женщин на фоне приема низкодозированных оральных контрацептивов / А. Н. Дронь, Т. Н. Хвошина // Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск №2. Материалы VI Международной конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». Москва. – 2013. – С. 53-55.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABP	активированное время рекальцификации
AT III	антитромбин III
AЧТВ	активированное частичное тробопластинное время
Г-S-T	глутатион-S-трансфераза
ДК _{гепт/ип}	диеновые конъюгаты, регистрируемые в гептановой / изо-пропанольной фазе
ДСП	дропириенон
ИОЛГ ₂₃₂	индекс окисленности липидов, регистрируемых на длине волны 232 нм в гептановой фазе
ИОЛГ ₂₇₈	индекс окисленности липидов, регистрируемых на длине волны 278 нм в гептановой фазе
ИОЛИ ₂₃₂	индекс окисленности липидов, регистрируемых на длине волны 232 нм в изопропанольной фазе
ИОЛИ ₂₇₈	индекс окисленности липидов, регистрируемых на длине волны 278 нм в изопропанольной фазе
ИРП	индекс резерва плазминогена
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛПО	липидперекисидация
МДА	малоновый диальдегид
МНО	международное нормализованное отношение
НВСК	непрерывное внутрисосудистое свертывание
ОСАК	общая свертывающая активность крови
ПО	протромбиновое отношение
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПТИ	протромбиновый индекс
ПТВ	протромбиновое время
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
СОД	супероксиддисмутаза
ТВ	тромбиновое время
ШО _{гепт/ип}	шиффовы основания, регистрируемые в гептановой / изо-пропанольной фазе
ЭЭ	этинилэстрадиол

Подписано в печать 30.04.14 г. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз. Заказ 049.
Гарнитура «TimesNewRoman». Отпечатано в типографии
ПЕЧАТНЫЙ ДОМЪ» ИП ВЕРКО.
Объем 1 п.л. Уфа, Карла Маркса 12 корп. 5,
т/ф: 27-27-600, 27-29-123

