

*На правах рукописи*

**АРАБАДЖИ**  
**Оксана Анатольевна**

**СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У  
ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ПРИЕМА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОГЕСТИНОВ С  
КОНТРАЦЕПТИВНОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ**

14.01.01- акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2014

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Полякова Валентина Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

заведующий кафедрой акушерства и  
гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Омская  
государственная медицинская академия»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Баринов Сергей Владимирович**

профессор кафедры ФПК и ППС ГБОУ ВПО  
«Сибирский государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

**Сотникова Лариса Степановна**

**Ведущее учреждение:** ФГБУ «Уральский НИИ Охраны Материнства и  
Младенчества» Минздрава РФ

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г. в \_\_\_\_ часов на заседании  
диссертационного совета Д208.096.03 при ГБОУ ВПО «Сибирский  
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
России по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ  
ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

**Александр Владимирович Герасимов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Безопасное материнство и охрана репродуктивного здоровья населения являются приоритетным направлением современной медицины во всем мире [Серов В.Н., 2010; Кузнецова И.В., 2012; Унанян А.Л., 2012]. Современные гормональные препараты – результат длительных исследований, которые привели к созданию препаратов с лечебными эффектами [Прилепская В.Н., 2012]. Синтетические гестагены достаточно широко используются в акушерско-гинекологической практике с контрацептивной целью, а так же доказана эффективность в лечении угрозы прерывания беременности [Винокурова Е.А., 2009; Доброхотова Ю.Э., 2010], генитального эндометриоза [Леваков С.А., 2012], гиперплазии эндометрия, дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея, недостаточность лютеиновой фазы, предменструального синдрома [Айламазян Э.К., 2006; Макацария А.Д., 2009; Тарасова А.М., 2012]. В многочисленных литературных источниках указывается на дозозависимое влияние эстрогенного компонента КОК, которое сопровождается усилением коагуляционного потенциала крови, прогрессивным угнетением активности противосвертывающей системы крови и системы фибринолиза [Папаян Л.П., 2009; Кузнецова И.В., 2010; Макацария А.Д., 2011]. Снижение дозы эстрогенов и повышение селективности гестагенов привело к уменьшению влияния гормональной контрацепции на гемостаз, но полностью избежать тромбоземболических осложнений не удалось [Прилепская В.Н., 2012; Ahmed A.H., 2011]. До недавнего времени, существовало общее мнение, что прогестагены все одинаковы и не играют большой роли в гормонотерапии, однако сегодня такая оценка прогестагенов представляется значительным упрощением и далека от истины. Влияние прогестагенов не ограничивается репродуктивными органами, они способны вмешиваться в процессы метаболизма и стать причиной нежелательных побочных эффектов [Кузнецова И.В., 2010]

Роль гестагенного компонента комбинированных оральных контрацептивов в развитии тромботических осложнений активно обсуждается в последнее время. Вопрос о том, влияют ли гестагены на показатели гемостаза, до сих пор остается неясным.

В последние годы по немногочисленным источникам литературы, появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе развития тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе и в акушерской практике [Радзинский В.Е., 2014]. На фоне приема КОК оценка уровня гомоцистеина мало изучена, а на фоне приема чистых гестагенов отсутствует и требует изучения.

**Степень разработанности темы.** Сведения об изменениях в системе гемостаза на фоне приема синтетических прогестинов достаточно не изучены и противоречивы, что определило необходимость продолжить исследования влияния прогестагенов на гемостаз. Результаты таких исследований важны для практики, так как это может снизить риск тромботических осложнений.

**Цель исследования** – оценить степень гемостазиологических сдвигов в крови у беременных и небеременных женщин, получающих дидрогестерон с целью лечебной целью, а также синтетические прогестины III и IV поколения для контрацепции.

**Задачи исследования:**

1. Изучить изменения в системе гемостаза и уровень гомоцистеина у женщин в I и II триместрах беременности, получающих 20 мг/сут дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности.

2. Изучить изменения в системы гемостаза и уровень гомоцистеина у женщин, больных эндометриозом матки, получающих 20 мг/сут дидрогестерона в циклическом режиме.

3. Изучить изменения в системы гемостаза и уровень гомоцистеина у женщин, получающих чисто гестагенный контрацептив, содержащий 0,075 мг дезогестрела.

4. Изучить изменения в системы гемостаза и уровень гомоцистеина у женщин, получающих комбинированный оральные контрацептив, содержащий 0,15 мг дезогестрела в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола.

5. Изучить изменения в системы гемостаза и уровень гомоцистеина у женщин, получающих комбинированный оральные контрацептив, содержащий 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола.

**Научная новизна.** Показано, что прием дидрогестерона у женщин в первом и втором триместрах беременности для лечения угрожающего выкидыша усиливает характерную даже для ранних сроков беременности активацию свертывания крови.

Установлено, что у женщин, больных эндометриозом тела матки, получающих дидрогестерон в циклическом режиме, гемостатический потенциал прогрессивно повышается с увеличением длительности приема гестагена.

Показано, что прогестагены, также как и эстрогенный компонент, входящий в состав оральных гормональных контрацептивов, влияют на систему гемостаза, а более значимыми маркерами этого являются фактор P<sub>3</sub> (тромбоцитарный тромбопластин, который является матрицей для взаимодействия плазменных факторов гемокоагуляции, обеспечивая образование коагулоактивных комплексов) и фактор P<sub>4</sub> (антигепариновый фактор высвобождению которого из тромбоцитов способствует тромбин). Ускорение внутрисосудистого свертывания крови наблюдается – уже после 1-го цикла применения комбинированных оральных контрацептивов, и после трех циклов приема чисто гестагенного контрацептива (0,075 мг дезогестрела).

Показано, что синтетические прогестины (у беременных и небеременных женщин) не вызывают гипергомоцистеинемию. Дидрогестерон (20 мг/сут), применяемый в непрерывном режиме на протяжении 20 недель не изменяет уровень гомоцистеина в крови, а дезогестрел (0,075 мг/сут) при длительном (более 6-12 месяцев) приеме

снижает уровень гомоцистеина. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола, повышают уровень гомоцистеина в крови с первого цикла приема.

Установлено, что на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов с гестагеном III поколения (дезогестрел) степень гипергомоцистеинемии и интенсивности изменений тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза более выражена, чем на фоне приема комбинации этинилэстрадиола и гестагена IV поколения (диеногеста).

**Практическая значимость.** При выполнении работы получены данные, свидетельствующие об иницирующей роли тромбоцитарного звена гемостаза в активации гемокоагуляционных сдвигов на фоне приема синтетических прогестинов у беременных и небеременных женщин, что диктует необходимость динамического контроля над его состоянием с целью профилактики дальнейших гемостатических сдвигов.

Обоснована необходимость контроля уровня гомоцистеина в крови у женщин, получающих комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы до и на фоне их приема с целью профилактики ятрогенной гипергомоцистеинемии.

В процессе исследования в соавторстве с наставником и коллегами написаны главы «Гемостаз и липидпероксидация при физиологической и осложненной гестозом беременности», «Антиоксиданты и антиагреганты в коррекции нарушений гемостаза», а также «Послеоперационные тромботические осложнения и их профилактика» в монографии «Гемостаз и перекисное окисление липидов в некоторых экспериментальных и клинических ситуациях» (Тюмень, ООО Печатник, 2012).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Современные синтетические прогестины (дидрогестерон, дезогестрел, диеногест) при их пероральном применении отдельно или в комбинации с эстрогенами (30 мкг этинилэстрадиола) с контрацептивной или лечебной целью у беременных или небеременных женщин вызывают напряжение в системе гемостаза, проявляющееся повышением в крови уровня маркеров тромбофилии – ростом тромбоцитарных факторов  $P_3$  и  $P_4$  и растворимых фибрин-мономерных комплексов.

2. Уровень гомоцистеина не изменяется у женщин, получающих дидрогестерон; снижается при длительном применении гестагена III поколения – дезогестрела и повышается при приеме гестагенов (дезогестрела и диеногеста) в комбинации с этинилэстрадиолом.

3. Наиболее информативным показателем ранних гемостатических сдвигов и напряжение в системе гемостаза на фоне приема синтетических прогестинов у беременных и небеременных женщин является фактор  $P_3$ ,  $P_4$  и РФМК, своевременная коррекция которых позволит ограничить дальнейшие гемокоагуляционные сдвиги.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в работу Многопрофильной клиники ГОУ ВПО «ТюмГМА» Минздрава России; женской консультации ММАУ «Городская

поликлиника №6» (г. Тюмень), МБУЗ «Центральная городская больница» (г. Радужный, ХМАО-Югра), 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.

**Апробация.** Основные положения диссертации доложены на IV и XII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва 2010, 2011); на 14 итоговой конференции научно-медицинского общества молодых ученых и специалистов «Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины» (Ханты-Мансийск, 2012); на IV съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2008); на VII терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 2013).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 журнальных статьи (из них 4 в рецензируемых изданиях), 7 тезисов и 2 раздела в монографии «Гемостаз и перекисное окисление липидов в некоторых экспериментальных и клинических ситуациях» (Тюмень, ООО Печатник, 2012).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 144 страницах, содержит 49 таблиц и 21 рисунков, включает главы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации, а также список литературы (111 отечественных и 85 иностранных источников).

### **Материал и методы исследования**

Исследования проведены в 2008-2012 годах на базе акушерско-гинекологического отделения (зав. отделением профессор, д.м.н. В.А. Полякова), в клинко-диагностической лаборатории (зав. лабораторией к.м.н., Н.Ю. Южакова) многопрофильной клиники ГБОУ ТюмГМА Минздрава России, и клинко-диагностической лаборатории ОАО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмень (зав. К.А. Осипенко).

**Научный консультант:** профессор кафедры биохимии, д.м.н. Бышевский А.Ш.

Обследовали 283 женщины репродуктивного возраста от 18 до 35 лет, из них:- 58 здоровых небеременных женщин (группа 1); - 48 здоровых беременных женщин в первом и втором триместрах до 20 недель беременности не получающие дидрогестерон (группа 2); - 37 беременных женщин в первом и втором триместрах, получающих 20 мг/сут дидрогестерон с целью лечения угрожающего прерывания беременности (группа 3); - 27 женщин, больных эндометриозом матки, получающих 20 мг/сут дидрогестерона с целью лечения (группа 4) - 24 женщины, получающих с целью контрацепции чисто прогестиновый препарат, содержащий 0,075 мг дезогестрела в непрерывном режиме (группа 5);- 44 женщины, получающих с целью контрацепции, монофазный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептив, содержащий 0,15 мг дезогестрела в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола по контрацептивной

схеме (группа 6);- 45 женщин, получающих с целью контрацепции монофазный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептив, содержащий 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола по контрацептивной схеме (группа 7).

Критерии включения в группу 1: а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) отсутствие экстрагенитальной и акушерско-гинекологической патологии; в) информированное согласие пациенток на обследование.

Критерии включения в группу 2: а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) беременность от 6 до 20 недель; в) отсутствие акушерской патологии; г) отсутствие субкомпенсированной и декомпенсированной экстрагенитальной патологии; д) наличие информированного согласия пациенток на обследование.

Критерии включения в основные группы: для 3-й группы - а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) наличие беременности, осложненное угрожающим выкидыш; в) отсутствие органических причин угрозы прерывания беременности (истмико-цервикальная недостаточность); г) срок гестации от 6 до 20 недель беременности; д) низкий уровень продукции прогестерона относительно срока гестации; ж) нормальные показатели состояния системы гемостаза; з) согласие на прием препарата и отсутствие противопоказаний к его применению; и) информированное согласие пациенток на обследование.

Критерии включения наблюдаемых в 4-ую группу - а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) подтвержденный наличием характерных симптомов (альгоменорея, диспареуния, мажущие выделения до и после менструации) и подтвержденный УЗИ эндометриоз матки; в) согласие на прием препарата с целью лечения, и отсутствие противопоказаний к его применению; г) информированное согласие пациенток на обследование.

Критерии включения в 5-ую, 6-ую и 7-ую группы - а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) согласие на применение гормональной контрацепции и отсутствие противопоказаний к его применению в соответствии с медицинскими критериями приемлемости методов ВОЗ (4-е издание, Женева, 2009) и РФ (Москва, 2012); в) информированное согласие пациенток на обследование.

Критерии исключения: а) возраст моложе 18 и старше 35 лет, б) наличие противопоказаний к применению половых стероидов, в том числе носительство генетических тромбогенных полиморфизмов в системе протромбина (F2) 20210, фактора Лейдена (F5) 1691 GA и в фолатном цикле метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677 C T (маркеры врожденной тромбофилии); в) отказ пациентки от участия в предлагаемом исследовании.

Беременные женщины в первом и втором триместрах, получали дидрогестерон в дозе 20 мг/сут в не прерывном режиме (2 таблетки по 10 мг в день в первом и во втором триместрах). Дизайн исследования беременных женщин представлен на рис. 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования применения гестагенов для лечения угрожающего невынашивания беременности.

Группа 4-я – женщины до приема и на фоне приема дидрогестерона с целью лечения эндометриоза матки по схеме (2 таблетки по 10 мг в день с 5 по 25 день менструального цикла) в течение 6-ти циклов. Дизайн обследования женщин, больных эндометриозом матки представлен на рис. 2.

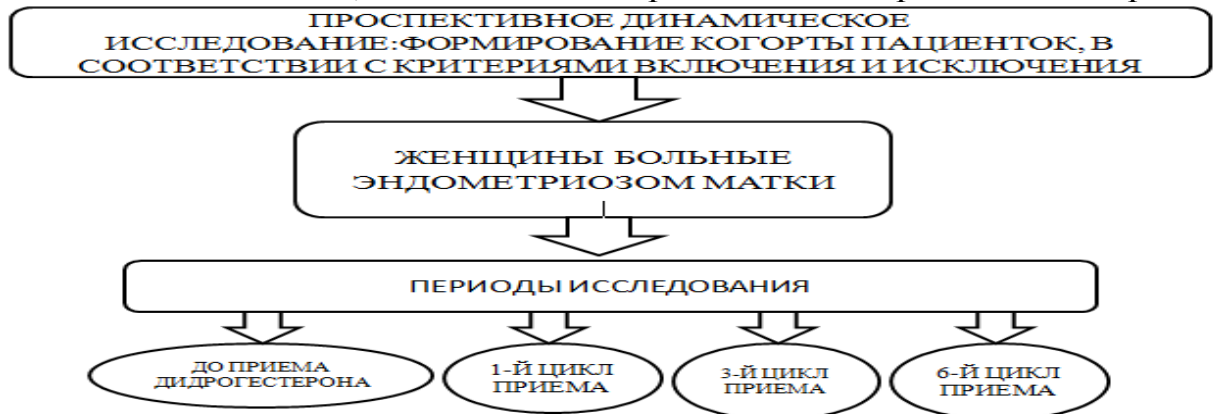


Рисунок 2. Дизайн исследования применения гестагенов для лечения эндометриоза матки.

Из комбинированных гормональных средств, используемых как оральный контрацептив, остановились на 2-х низкодозированных препаратах, содержащих в качестве гестагенного компонента гестаген III поколения – 0,15 мг дезогестрела и гестаген IV поколения – 2 мг диеногеста.

Выбор обусловлен тем, что тот и другой являются к настоящему времени одними из наиболее часто употребляемых КОК, а также содержат одинаковую дозу этинилэстрадиола (30 мкг). Так, Жанин относится к одному из самых современных низкодозированных ГК, содержащему прогестаген IV последнего поколения. Марвелон относится к низкодозированным КОК, содержащему прогестаген III поколения. Препарат, содержащий 0,075 мг дезогестрела (Чарозетта) использовался в качестве контрацептивного препарата, который не содержит этинилэстрадиол, но содержит прогестаген III поколения. Эти препараты являются оригинальными, что немаловажно, поскольку биоэквивалентность оригинальных препаратов ГК и их дженериков отличается [М.А. Демидова, 2011].



Ниже представлен дизайн исследования женщин, получающих гормональную контрацепцию с различными гестагенами (рисунок. 3).



Рисунок 3. Дизайн исследования применения гестагенов с целью контрацепции.

**Критерии включения в группу 1:** а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) отсутствие экстрагенитальной и акушерско-гинекологической патологии; в) информированное согласие пациенток на обследование.

**Критерии включения в группу 2:** а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) беременность от 6 до 20 недель; в) отсутствие акушерской патологии; г) отсутствие субкомпенсированной и декомпенсированной экстрагенитальной патологии; д) наличие информированного согласия пациенток на обследование.

**Критерии включения в основные группы:** для 3-й группы - а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) наличие беременности, осложненное угрожающим выкидыш; в) отсутствие органических причин угрозы прерывания беременности (истмико-цервикальная недостаточность); г) срок гестации от 6 до 20 недель беременности; д) низкий уровень продукции прогестерона относительно срока гестации; ж) нормальные показатели состояния системы гемостаза; з) согласие на прием препарата и отсутствие противопоказаний к его применению; и) информированное согласие пациенток на обследование.

**Критерии включения наблюдаемых в 4-ую группу** - а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) подтвержденный наличием характерных симптомов (альгоменорея, диспареуния, мажущие выделения до и после менструации) и подтвержденный УЗИ эндометриоз матки; в) согласие на прием препарата с целью лечения, и отсутствие противопоказаний к его применению; г) информированное согласие пациенток на обследование.

**Критерии включения в 5-ую, 6-ую и 7-ую группы** - а) репродуктивный возраст от 18 до 35 лет; б) согласие на применение гормональной контрацепции и отсутствие противопоказаний к его применению в соответствии с медицинскими критериями приемлемости методов ВОЗ (4-е

издание, Женева, 2009) и РФ (Москва, 2012); в) информированное согласие пациенток на обследование.

**Критерии исключения:** а) возраст моложе 18 и старше 35 лет, б) наличие противопоказаний к применению половых стероидов, в том числе носительство генетических тромбогенных полиморфизмов в системе протромбина (F2) 20210, фактора Лейдена (F5) 1691 GA и в фолатном цикле метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677 C T (маркеры врожденной тромбофилии); в) отказ пациентки от участия в предлагаемом исследовании.

**Методы исследования.** Клинико-анамнестическое обследование включало пункты, отражающие возраст, социальное и семейное положение, акушерско-гинекологический анамнез, перенесенные соматические заболевания, ранее применявшиеся методы контрацепции, наличие вредных привычек (курение, алкоголь), приемлемость применяемого метода контрацепции (динамика индекса массы тела, величин АД, субъективная переносимость препарата, наличие побочных эффектов). Особое внимание уделяли данным семейного тромботического анамнеза – наличие сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, ИБС, инсульт в молодом возрасте, артериальная гипертензия, варикозная болезнь вен и т. д.), тромбозов и тромбоемболий у ближайших родственников. Женщины, имеющие отягощенный семейный анамнез по тромботическим осложнениям, были обследованы на носительство тромбогенных генетических полиморфизмов, и при их выявлении они исключались из выборки обследованных. Карту заполняли на каждую обследуемую женщину.

**Молекулярно-генетическое тестирование** выполнено методом ПЦР с выявлением точечных мутаций в геноме человека. Определение ДНК-полиморфизмов проводилось по генам, кодирующим компоненты системы гемостаза: в тромбоцитарном звене – ITGA2 (GP Ia) 807 CT, ITGB3 (GP IIIa) 156 TC; в плазменном звене – 2756 AG, система протромбин (F2) 20210 GA, ф. Лейден (F5) 1691 GA, фибриноген (FGB) 455 GA, ф. VII (F7) 10976 GA, ф. XIII (F 13A1) GA и система фибринолиза SERPINE (PAI-1) 675 5 G4G; в фолатном цикле метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677 CT, MTHFR 1298 AC, MTR 2756 AG, MTRR 66 AG (материал – геномная ДНК человека из периферической крови).

**Методы оценки тромбоцитарного гемостаза.** 1. Количественные показатели ТЦ оценивали с помощью автоматического гематологического анализатора МЕК (6.400 J-K, Япония). Определяли: общее количество ТЦ; MPV, PCT, PDW. 2. Агрегацию ТЦ контролировали с помощью двухканального лазерного анализатора АЛАТ2 «Биола» (Россия), оценивая по динамике сдвигов светопропускания плазмы, и по изменению размеров образующихся агрегатов. Как индуктор использовали АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л, согласно инструкции фирмы-производителя. В агрегатограмме определяли: тип агрегационной кривой, обратимость агрегации, CA, tMPA, MPA, tMCPA, tMA, MCA, tMCA. 3. Ф. P<sub>3</sub> в плазме определяли по разнице показателей АВР плазмы до и после удаления ТЦ. 4.

Ф. Р<sub>4</sub> плазмы определяли методом ИФА, используя набор для определения тромбоцитарного ф. IV ELISA (иммуноферментный тест). 5. Гомоцистеин определяли методом ИФА тест-систем Axis® Homocystein EIA (Германия) согласно инструкции, результат выражали количественно (мкмоль/л).

**Для оценки коагулограммы** определяли: 1. АВР; 2. АЧТВ; 3. ПВ, ПО, ПТИ. 4. МНО – возводили ПО в степень МИЧ, указанную на маркировке (коагулометр Ольвекс, Россия); 5. ТВ – на гемокоагулометре «TROMB-4» (Россия); 6. Уровень ФГ определяли по Клаусу на коагулометре Ольвекс; 7. РФМК – фенантролиновым тестом; 8. Противосвертывающий потенциал крови – по активности АТ III. 9. Индекс резерва пламиногена (ИРП) – сопоставлением активированного стрептокиназой времени лизиса сгустка в эуглобулиновой фракции плазмы с временем лизиса в контрольных её образцах; 10. D-димеры определяли иммунометрически с помощью набора реактивов «D-dimer», Axis-Shield на анализаторе Nycocard-reader.

**Статистический анализ** проводился с применением пакета MS Excel 2007 и программы STATISTICA 6. С помощью теста Колмогорова-Смирнова проверяли нормальность распределения исследуемых величин. Вычисляли их основные характеристики, используемые в непараметрической статистике: медиану и её стандартное отклонение ( $Me \pm SD$ ). О достоверности различий судили по критерию (U) Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ). Статистические взаимосвязи изучали с определением коэффициента корреляции Спирмена. Графический анализ данных проводили в системе Microsoft Graf.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По всем клинико-анамнестическим признакам группы женщин были однородны и статистически достоверно не отличались между собой. Возраст беременных женщин, получающих и не получающих дидрогестерон от 18-35 лет (средний возраст  $26,0 \pm 3,7$  лет в контрольной группе и  $26,0 \pm 4,5$  в группе, получающих дидрогестерон) (рисунок 4).

Основная часть обследованных беременных женщин в контрольной группе, и в группе получающих дидрогестерон. Большинство беременных женщин – жители города (87,5% в контрольной группе, 89,2% в группе получающих дидрогестерон). Женщин соматически здоровых и не имеющих каких-либо ЭГЗ, которые являются противопоказанием для вынашивания беременности, составили 72,9% во всех группах, соответственно частота ЭГЗ составила 27,1% (рисунок 4).



Рисунок 4. Структура заболеваемости беременных женщин в первом и втором триместрах

Половую жизнь ведут 100% женщин, причем большинство – регулярно. Средний возраст коитархе  $18,0 \pm 1,9$  лет. Имели в анамнезе беременности 37,5% в группе контроля и 54,0% в группе женщин, получающих дидрогестерон. У 23,0% женщин в контрольной группе и 27,0% в группе получающих дидрогестерон, в анамнезе были искусственные прерывания беременности. Прерывали нежелательную беременность методом фарм. аборта 12,5% женщин в контрольной группе, 10,8% беременных женщин, получающих дидрогестерон. Путем выскабливания полости матки прерывали нежелательную беременность 10,4% женщин контрольной, 16,2% женщин, получающих дидрогестерон соответственно.

Препарат, содержащий 10 мг дидрогестерона, беременные женщины в I и II триместрах получали два раза в сутки (20 мг/сут.) с целью купирования симптомов прерывания беременности.

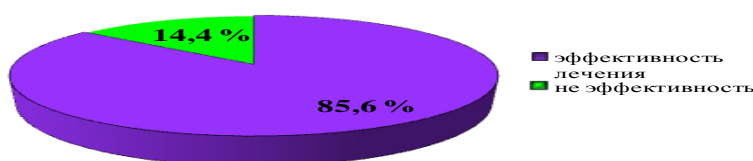


Рисунок 5. Клиническая эффективность лечения угрозы прерывания беременности на фоне приема дидрогестерона

У 100% женщин был установлен дефицит прогестерона в анализе крови. У 85,6% женщин наблюдалась положительная динамика в лечении преждевременного прерывания беременности

путем купирования болей внизу живота и прекращение кровянистых выделений из половых путей (рисунок 5). При анализе переносимости дидрогестерона все беременные женщины (100%) в I и II триместрах отмечали хорошую субъективную переносимость в течение всего периода наблюдения. Наличие побочных эффектов на фоне приема дидрогестерона у беременных женщин не наблюдалось.

Основная часть обследованных в группе женщин **больных эндометриозом** служащие – 20 (74%) женщин, студентки – 4 (26%). Большинство женщин составляют жители города – 25 (92,6%). Вредной привычкой курения, являющейся общеизвестным фактором, повышающим риск ТЭО, страдали 3,7 % женщин. Половую жизнь ведут 100% обследованных женщин, причем большинство из них ведут ее регулярно, используя барьерный метод контрацепции. Средний возраст коитархе  $18,0 \pm 2,3$  лет. Имели в анамнезе беременности 37,0% женщин, у 29,6% женщин закончились родами. У 25,9% женщин в анамнезе были искусственные прерывания беременности. Прерывали нежелательную беременность путем выскабливания полости матки 18,5% женщин. Методом фармакологического аборта 3,7% женщин.

Женщины соматически здоровые и не имеющие каких-либо заболеваний составляли 48% женщин, соответственно частота заболеваний у них составила 52% (рисунок 6). У всех женщин (100%) встречался внутренний эндометриоз, который был подтвержден УЗИ матки.

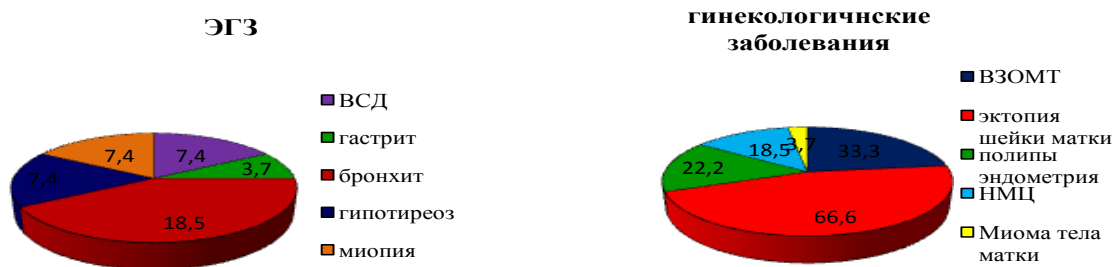


Рисунок 6. Структура заболеваемости женщин, больных эндометриозом, получающих дидрогестерон

При анализе переносимости дидрогестерона большинство женщин (92%) отмечали хорошую переносимость принимаемого препарата в течение всего периода наблюдения. Большинство женщин отмечает стабилизацию менструальной функции на фоне приема дидрогестерона. Достигается хороший контроль цикла – невелико число наблюдаемых межменструальных кровяных выделений из половых путей (4,2% в первый цикл приема и далее 0%). Снижается интенсивность дисменореи при приеме дидрогестерона (рисунок 5). Крайне важный аспект безопасности применения гормональной терапии – наличие побочных эффектов. Наиболее часто встречаемым побочным эффектом в 1-ом цикле приема дидрогестерона, наблюдается нагрубание молочных желез (54,2%), в 3-ем цикле (36%) и в 6-ом цикле (26,6%). Мастодиния так же выражена с 1-го цикла приема дидрогестерона, но к 6-му симптомы купируются (с 1-го – 37,5%, 24%, 6,7% соответственно). Симптомы связанные с предменструальным синдромом такие как, головная боль, раздражительность, лабильность настроения, повышение аппетита наблюдались реже и купировались к 6-му циклу приема дидрогестерона. Достоверного изменения величин АД (и систолического и диастолического) и индекса массы тела не отмечено.

При анализе клинико-anamnestической характеристики 5-ой группы (получающие **0,075 мг дезогестрела**) основную часть обследованных женщин составили служащие (75,0%). Жители города – 91,7%. Количество курящих женщин в группе – 8,3%. Ведут половую жизнь все 100% обследованных женщин, причем большинство из них регулярно, что логично, поскольку основное показание для назначения ОК – контрацепция. Средний возраст коитархе –  $19,0 \pm 1,2$  лет. Имели беременность 100% женщин, которая закончилась родами у 95,8% женщин. 45,9% женщин, имели в анамнезе искусственное прерывание беременности. Путем фармакологического аборта прервали нежелательную беременность 16,7% женщин. Путем выскабливания полости матки – 29,2% женщин. Соматически здоровые женщин 62,5%, соответственно частота заболеваний у них составила 37,5% (рисунок 7).



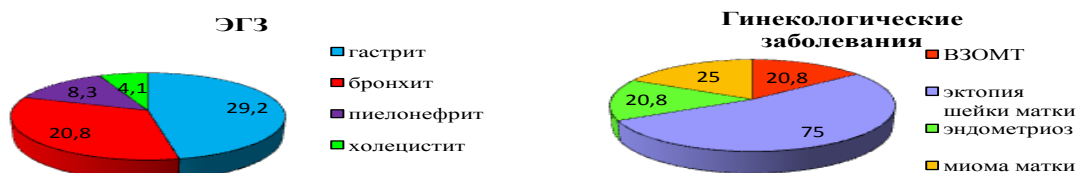


Рисунок 7. Структура заболеваемости женщин, получающих 0,075 мг дезогестрела с целью контрацепции

При анализе переносимости ОК большинство отмечали хорошую субъективную переносимость в течение всего периода наблюдения. Прием 0,075 мг дезогестрела с 1-го цикла приема приводит к появлению межменструальных выделений в течение 12 циклов, а также появлению скудных кровянистых выделений с 3-го цикла приема, что связано с отсутствием эстрогенного компонента препарата. Число женщин, отмечающих болезненность менструаций, имеет тенденцию к постепенному снижению с 3-го цикла приема 0,075 мг дезогестрела.

Статистически достоверных изменений величин систолического и диастолического АД в течение 12 циклов не наблюдается при применении 0,075 мг дезогестрела. Однако в течение 12 цикла появилось статистически достоверное увеличение ИМТ с исходными показателями до приема препарата (до 17,8%)  $p < 0,05$ .

По характеру клинико-anamnestических признаков группы 6 и 7 были однородны и статистически не различались между собой. Возраст женщин колебался от 18 до 35 лет. Средний возраст составил  $23,7 \pm 5,5$  лет в 6 группе и  $22,0 \pm 5,4$  в 7 группе женщин. Основная часть обследованных женщин, получающих КОК – служащие 20 (45,4%) в 6 группе и 21 (46,6%) в 7 группе и студентки 24 (54,5%) и 24 (53,3%) соответственно. Большинство пациенток – жители города 93,2 % в 6 группе и 80,0% в 7 группе. Вредной привычкой курения страдали 11,4% и 6,6% женщин соответственно. Все 100% женщин в обеих группах ведут половую жизнь, причем большинство из них регулярно и получали назначенные препараты с контрацептивной целью. Средний возраст коитархе –  $17,5 \pm 1,3$  и  $18,0 \pm 1,7$  соответственно. Имели в анамнезе беременности 38,6% и 35,5% женщин соответственно. Из них закончились родами 31,8% и 31,1% женщин в обеих группах. 25% женщин и 22,1% женщин имели в анамнезе прерывания беременности, причем все из них искусственные. Частота ЭГЗ у них составила 43,1% в 6 группе и 41,8% в 7 группе (рисунок 8), а частота гинекологических заболеваний 68,1% и 58,2% соответственно (рисунок 9).



Рисунок 8. Структура ЭГЗ у женщин, получающих дезогестрел и диеногест в комбинации этинилэстрадиолом с контрацептивной целью.



Рисунок 9. Структура гинекологической заболеваемости у женщин, получающих дезогестрел и диеногест в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола с контрацептивной целью.

При анализе переносимости КОК обращает на себя внимание то, что подавляющее большинство женщин (от 88,5% после первого цикла приема 0,15 мг дезогестрела в комбинации с 30 мкг ЭЭ до 95,6% к 12 циклу, а также от 85,7% после первого цикла приема 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг ЭЭ до 100,0% к концу 12 цикла приема) отмечали хорошую субъективную переносимость принимаемого препарата в течение всего периода наблюдения, что может быть обусловлено правильным его подбором. Стабилизацию менструальной функции на фоне приема КОК отмечает подавляющее большинство женщин обеих групп. Межменструальные выделения наблюдались у 11,5% женщин в первом цикле, получающих 0,15 мг дезогестрела в комбинации с 30 мкг ЭЭ и 25,0% в первом цикле, получающих 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг ЭЭ. Симптом дисменореи полностью купировался после 6-го цикла приема 0,15 мг дезогестрела в комбинации с 30 мкг ЭЭ и после 12-го цикла на фоне приема 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг ЭЭ. На фоне приема КОК содержащего 0,15 мг дезогестрела в комбинации с 30 мкг ЭЭ, большинство женщин отмечали появление раздражительности, лабильности настроения с первого цикла приема на 38,5% и 34,6% соответственно, но к концу 12-го цикла симптомы купировались. Также наблюдается увеличение частоты нагрубания молочных желез и мастодинии с 1-го цикла приема, далее имеется тенденция к постепенному снижению симптомов. У 30,4% женщин получающих КОК к 12-му циклу приема наблюдается снижение полового влечения. Лабильность настроения, раздражительность, нагрубание молочных желез, мастодиния наблюдалась и у 43,7% женщин, получающих 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг ЭЭ после 1-го цикла приема. Также отмечается снижение полового влечения на протяжении всего периода наблюдения. Статистически достоверных изменений величин АД и ИМТ даже при длительном применении 0,15 мг дезогестрела и 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг ЭЭ не наблюдалось.

Оценив количественные показатели состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза, у контрольной группы беременных женщин в I триместре выявили, что тромбоцит достоверно ниже на 25% чем у контрольной группы небеременных женщин. Далее проанализировав полученный результат, выявили, что у беременных женщин в I триместре, получающих дидрогестерон, увеличилось на 30,5% количество ТЦ и на 13,3% показатель тромбоцита в сравнении с группой не получающих дидрогестерон.

Показатели функциональной активности тромбоцитов, определяемые по

агрегатограмме, у беременных женщин в контрольной группе в I триместре достоверно отличались от показателей небеременных женщин. Так, время достижения максимального размера агрегатов (tMPA) и время достижения максимальной скорости агрегации (tMCA) удлинилось на 94,7%.

Тромбоцитарный фактор P<sub>3</sub> увеличился на 49,5% в контрольной группе беременных женщин в I триместре p<0,05

У беременных женщин в I триместре, получающих дидрогестерон, достоверно увеличились показатели тромбоцитарных факторов P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub> от показателей контрольной группы беременных женщин в I триместре на 154,9% и 776,6% соответственно.

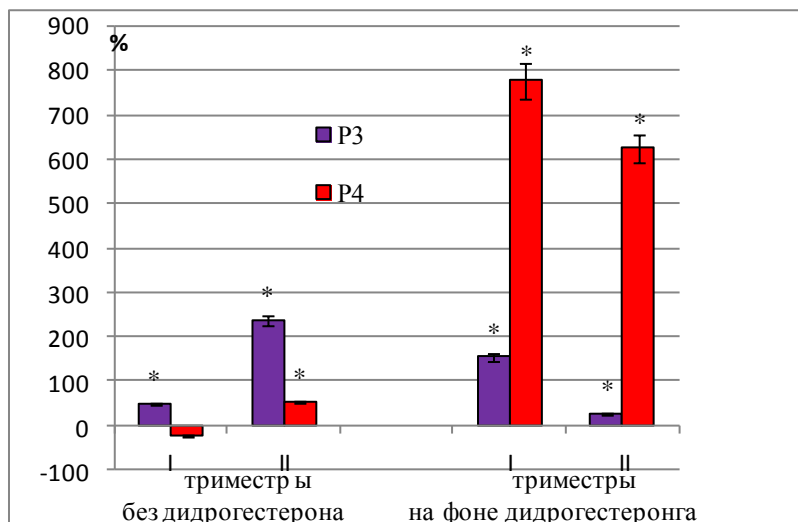


Рисунок 10. Отклонения (в % от контроля) показателей тромбоцитарных фф. P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub> гемостаза у беременных женщин в I и II триместрах, получающих 20 мг/сут дидрогестерон и без него.

У женщин во II триместре беременности, не получающих дидрогестерон (в сравнении с показателями значений женщин в I триместре) увеличилось количество ТЦ на 47,9%, тромбоцит, PCT на 100%, MPV на 28%. На фоне приема дидрогестерона у

женщин во II триместре беременности снизился PCT на 200%, уменьшился MPV на 20,3%, а PDW вырос на 12,8% в сравнении с группой не получающих дидрогестерон во II триместре.

У беременных женщин во II триместре, на фоне приема дидрогестерона, наблюдается повышение агрегационной функции тромбоцитов. Так, время достижения максимального размера агрегатов (tMPA) стало короче на 31,4% и степень агрегации (CA) увеличилась на 28,8%. Значительно вырос на фоне приема дидрогестерона и плазменный уровень тромбоцитарных факторов: P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub> соответственно на 26,2% и на 625,5% (рисунок 10).

В коагуляционном звене гемостаза в контрольной группе беременных женщин, уже в конце I триместра достоверно увеличивается на 21,9% уровень ФГ. Также во время беременности, в сравнении со значениями показателей коагуляционного звена гемостаза у небеременных женщин, повышается ПТИ, снижается МНО, укорачивается ПТВ, p<0,05, что свидетельствует об ускоренном потреблении протромбина. Снижается активность АТ III на 9,5%, вероятно за счет его ускоренного потребления. Такие же изменения гемостаза наблюдали и в группе беременных женщин, получающих в I триместре дидрогестерон в связи с угрозой прерывания беременности. Исключением явился рост уровня РФМК в 5 раз (на 400%). Это может рассматриваться как признак ускорения непрерывного внутрисосудистого свертывания крови, следовательно, и ускорения тромбогенеза.



Во II триместре беременности уровень РФМК нарастает на 127%. Однако, на фоне продолжающегося во II триместре приема дидрогестерона концентрация РФМК достигает еще более высокие до  $14,0 \pm 5,6$  (рисунок 11).

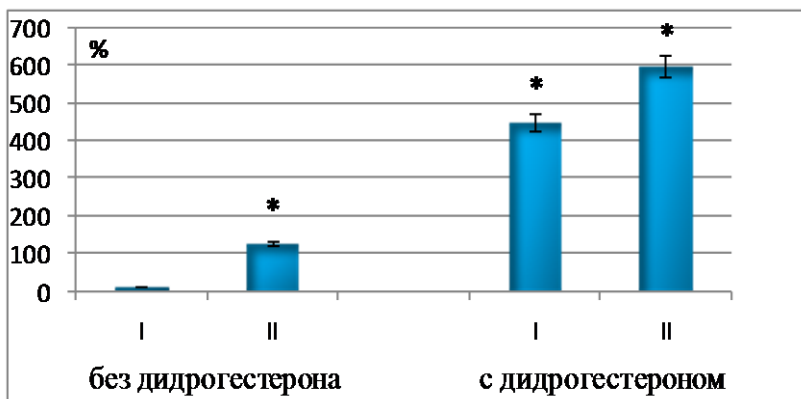


Рисунок 12. Отклонение (в % от контроля) показателя РФМК у беременных женщин в I и II триместрах на фоне приема дидрогестерона.

Активируется при этом и фибринолиз – ИРП у женщин, получающих дидрогестерон длительное время, снижается на 5% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно констатировать, что на фоне длительного (до 20 недель) приема дидрогестерона в крови беременных женщин уровень одного из

маркеров ускоренного тромбиногенеза (РФМК) повысился, что видимо, указывает на ускорение непрерывного внутрисосудистого свертывания крови на фоне снижения антитромбинового потенциала (в конце I триместра). Это свидетельствует о напряжении в системе гемостаза, обуславливающим возможность развития ДВС-синдрома. Однако едва ли можно говорить уверенно о том, что оно состоялось, так как потребление тромбоцитов и фибриногена не произошло наоборот, возросла интенсивность их образования. Следовательно, ускорение непрерывного внутрисосудистого свертывания крови компенсировано у беременных на фоне приема дидрогестерона, а фибринолиз к концу второго триместра активируется компенсаторно.

Уровень гомоцистеина у беременных женщин в I и II триместрах снижается как у получавших на (34%), так и не получавших дидрогестерон (на 29,3%) в сравнении с показателем уровня гомоцистеина у небеременных женщин.

Количественные показатели состояния тромбоцитарного звена гемостаза (ТЦ, РСТ, MPV, PDV) у **больных эндометриозом матки**, получающих **дидрогестерон** в течение 1-го, 3-го и 6-ти циклов достоверно не отличались от исходных показателей.

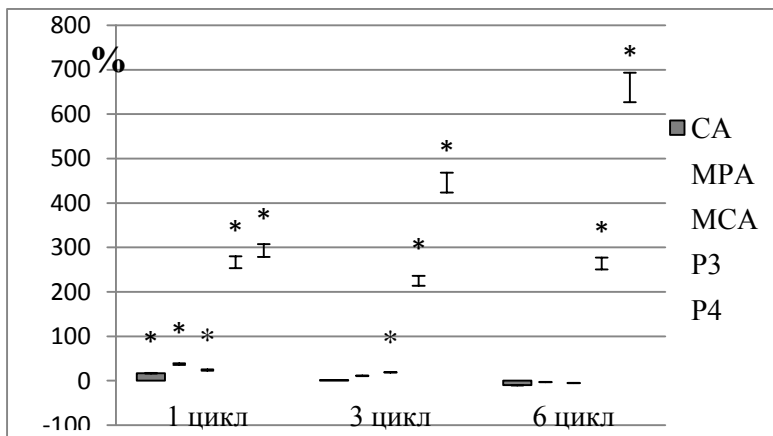


Рисунок 12. Отклонения (в % от контроля) тромбоцитарного звена гемостаза у женщин больных эндометриозом матки, получающих дидрогестерон. Знак \* достоверное отличие до приема.

При оценке функций тромбоцитов достоверные изменения ( $p < 0,05$ ) выявлены уже после 1-го цикла приема дидрогестерона, касаясь практически всех показателей агрегатограммы. Так, увеличились степень

агрегации на 16,6% и максимальный размер агрегатов (МРА) на 37,3%, выросла максимальная скорость агрегации (МСА) на 24,2%. Достоверно вырос и плазменный уровень тромбоцитарных факторов P<sub>3</sub> на 267,7% и P<sub>4</sub> на 293,8%. В конце 3-го цикла приема дидрогестерона максимальная скорость агрегации достоверно остается выше на 19,2% (рисунок 12).

При дальнейшем наблюдении состояния тромбоцитарного гемостаза на фоне продолжительного циклического применения дидрогестерона для лечения эндометриоза наблюдали снижение интенсивности сдвигов до исходных значений практически всех показателей агрегатограммы. Исключением составили фф. P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub> уровень которых нарастал.

Уровня гомоцистеина в течения 6-ти циклов приема дидрогестерона не изменялись от исходного.

В коагуляционном звене гемостаза изменения возникают позже, чем в сосудисто-тромбоцитарном. Так, после 1-го цикла приема дидрогестерона сдвиги некоторых показателей незначительны – на 15% удлиняется АЧТВ, на 15% уменьшается уровень ФГ 28,5% увеличивается уровень РФМК,  $p < 0,05$ . Остальные показатели не отличались от исходных, не изменяется активность антитромбина III, фибринолиза, Д-димеров.

После 3-х месяцев циклического приема дидрогестерона общая свертывающая активность не изменяется все показатели на уровне исходного, за исключением РФМК и уровня ФГ. Концентрация РФМК увеличивается в 3 раза (на 186%) ( $p < 0,01$ ). При этом уровень фибриногена остается сниженным.

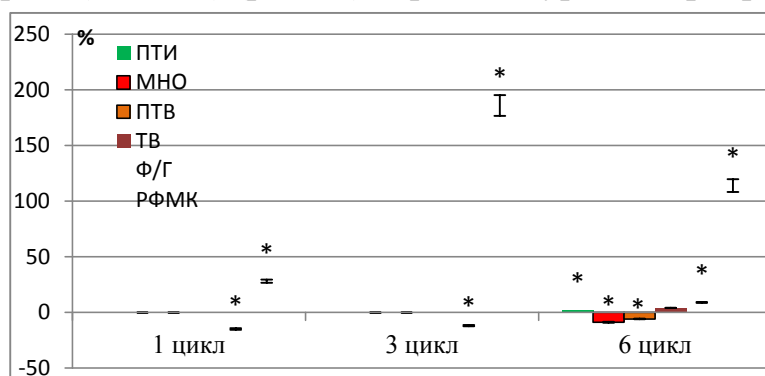


Рисунок 13. Отклонения (в % от контроля) коагуляционного звена гемостаза у женщин больных эндометриозом, получающих дидрогестерон. Знак \* достоверное отличие показателей коагуляционного звена гемостаза у женщин больных эндометриозом, получающих дидрогестерон от контроля.

Интенсивность гемокоагуляционных сдвигов возрастает после 6-ти циклов приема дидрогестерона – увеличивается ПТИ (2,3%), уменьшается МНО (9%), укорачивается ПТВ (6%), удлиняется ТВ (4%) уровень ФГ увеличивается на 9%,  $p < 0,05$ ). Концентрация РФМК снижается, но

остается высокой в сравнении с исходной,  $p < 0,01$ ) (рисунок 13).

На фоне приема **0,075 мг дезогестрела** после 1-го и 3-го циклов количество ТЦ имело тенденцию снижению. После 6-го цикла приема количество ТЦ достоверно увеличилось на 40%. После 12-го цикла показатели снизились и достоверно не изменялись с показателями от исходных значений. Менялись и тромбоцитарные индексы – наметилась тенденция к снижению тромбокриты уже после 1-го цикла, достоверно уменьшаясь после 3-го цикла на 27,7%, ( $p < 0,05$ ). К 12-му же циклу

применения его уровень оказался достоверно выше, чем до приема на 5,5%. После 1-го цикла появилась тенденция к снижению среднего объема тромбоцитов, достоверно отличающиеся к 3-му циклу приема 0,075 мг дезогестрела 17% ( $p < 0,05$ ).

Показатели функциональной активности тромбоцитов, определяемые по агрегатограмме, достоверно изменялись, начиная с 1-го цикла приема. Изменившиеся показатели оставались достоверно высокими после 12-го цикла приема 0,075 мг дезогестрела. Изменение показателей, отраженные в агрегатограмме, свидетельствуют о росте агрегационной активности тромбоцитов.

Менялось и количество плазменных тромбоцитарных факторов. Так, после 1-го цикла приема уровень ф. Р<sub>3</sub> вырос на 184%, оставаясь высоким и после 3-го, 6-го, 12-го циклов на 281%, 298% и 99% соответственно (рисунок 15). Уровень гомоцистеина, напротив, при приеме 0,075 мг дезогестрела достоверно снизился после 6-го цикла приема на 31%, оставаясь достоверно низким и после 12-ти циклов на 31%).

В коагуляционном звене гемостаза через 1 цикл приема 0,075 мг дезогестрела отмечены достоверный рост на 12% уровня фибриногена и уровня РФМК на 45%,  $p < 0,05$ ). После 3-6-ти циклов приема дезогестрела выявлена рассогласованность изменений показателей коагуляционного звена гемостаза: снижение общей свертывающей активности – тенденция к удлинению АВР после 3-х циклов и достоверное удлинение после 6-ти циклах до  $111,0 \pm 10,8$  с против  $96,2 \pm 13,3$  с до приема,  $p < 0,05$ ; удлинение АЧТВ после 6-ти циклов на 21%,  $p < 0,05$ ). В те же сроки наблюдений на фоне удлинения АВР и АЧТВ, после 3-х циклов приема снижается ПО на 7%, МНО на 11%, увеличивается ПТИ на 5%, укорачивается ПТВ на 6%. Последнее еще более укорачивается после 6-ти циклов приема дезогестрела. После 6-ти циклов приема дезогестрела снижается активность АТ III на 9%,  $p < 0,05$ ). Тенденция к снижению активности АТ III сохраняется и при более длительном до 12-ти циклов приема дезогестрела.

Высокие уровни концентрации РФМК сохранялись на протяжении всего периода наблюдения – в сравнении с показателем до приема 0,075 мг дезогестрела. Выявлен рост РФМК после 3-х, 6-ти и 12-ти циклов приема дезогестрела на 45%, 13%, 29% соответственно ( $p < 0,05$ ). Рост концентрации РФМК в плазме крови – свидетельство тромбинемии.

Дефицит АТ III обусловлен внутрисосудистой активацией плазменных прокоагулянтов. В результате повышения свертывающего потенциала крови на стадиях, обеспечивающих тромбинообразование и, следовательно, ускоряющих его, АТ III расходовался на инактивацию избытка тромбина в кровотоке. Намечается тенденция к потреблению плазминогена – через 6 циклов приема ИРП снижается до  $95,0 \pm 3,9\%$  против  $100,0 \pm 29,5\%$  до приема 0,075 мг дезогестрела.

Таким образом, пероральный прием 0,075 мг дезогестрела вызывает гемокоагуляционные сдвиги, свидетельствующие об ускорении внутрисосудистого свертывания крови (рост уровня РФМК, снижение АТ III)

на фоне снижения общей свертывающей активности крови (удлинение АВР, АЧТВ).

Оценивая количественные показатели звена гемостаза на фоне приема **0,15 мг дезогестрела и 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг ЭЭ** видно, что на фоне 0,15 мг дезогестрела величина тромбокриты ниже по сравнению с величиной на фоне приема диеногеста. Сравнивая функциональное состояние тромбоцитарного гемостаза, видно, что на фоне приема 0,15 мг дезогестрела в комбинации с 30 мкг ЭЭ время достижения максимального размера агрегатов, время максимальной скорости агрегации достоверно короче, чем на фоне приема 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола после 1-го цикла приема на 58,5%, на 22,8% после 3-го и на 15,6% после 6-го цикла, так же укорочено время максимальной скорости агрегации после 1-го на 21,7%

При сравнении показателей плазменных тромбоцитарных факторов, видны также значительные достоверные отличия (рисунок 14).

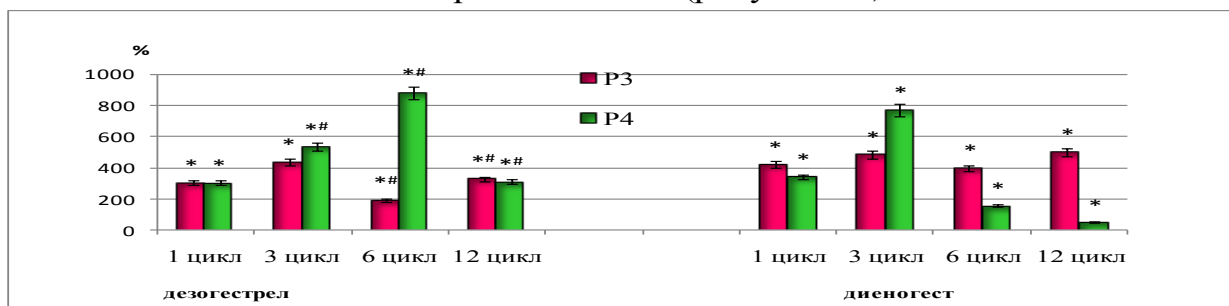


Рисунок 14 – Отклонения (в % от контроля) показателей тромбоцитарных факторов P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub> у женщин, получающих 0,15 мг дезогестрела 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола. Значения \* достоверное отличие от контроля. Значение # достоверное отличие 0,15 мг дезогестрела и 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиолом.

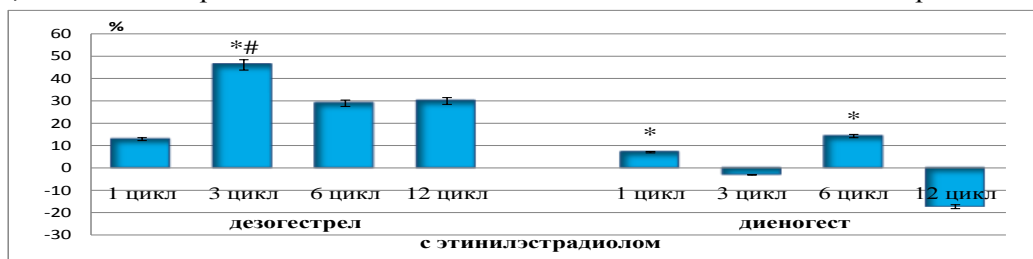


Рисунок 15 – Отклонения (в % от контроля) показателей уровня гомоцистеина у женщин, получающих 0,15 мг дезогестрела и 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг ЭЭ. Значения \* достоверное отличие 0,15 мг дезогестрела и 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг ЭЭ от контроля. Знак # достоверное отличие 0,15 мг дезогестрела от 2 мг диеногеста в сочетании с ЭЭ.

Уровень гомоцистеина на фоне приема дезогестрела после 3-го цикла приема, на 43,2% достоверно выше, чем на фоне приема 2 мг диеногеста сохраняя тенденцию к увеличению на протяжении 12-ти циклов приема дезогестрела (рисунок 15).

При оценке силы корреляции между такими параметрами величин, как РФМК, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> и гомоцистеина на фоне приема синтетических прогестинов выявлена слабая отрицательная корреляция ( $r_s < 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). В комбинации с этинилэстрадиолом выявлена умеренная положительная корреляция между

РФМК и  $P_4$ , РФМК и гомоцистеином ( $r_s < 0,75$ ;  $p < 0,05$ ).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, при использовании синтетических прогестинов с лечебной или контрацептивной целью изменяется тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, проявляющийся в ускоренном внутрисосудистом свертывании крови. Обоснована необходимость контроля уровня гомоцистеина в крови женщин, использующих эстроген-гестагенные оральные контрацептивы.

### **ВЫВОДЫ**

1. Прием дидрогестерона во время беременности обеспечивает высокую эффективность лечения угрозы прерывания беременности. Активация тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза у беременных женщин в I и II триместрах усилена на фоне приема дидрогестерона до степени, сопровождающейся ускорением непрерывного внутрисосудистого свертывания крови (признаки потребления ф. II и AT III, рост уровня РФМК), компенсаторной активацией фибринолиза (снижение ИРП). Уровень гомоцистеина на фоне приема дидрогестерона не повышается.
2. Прием дидрогестерона у женщин, больных эндометриозом матки, обеспечивает стабилизацию менструального цикла, достоверное снижение болезненности кровотечения отмены и хорошую переносимость. У женщин, получающих дидрогестерон с целью лечения эндометриоза, изменения гемостаза нарастают постепенно и проявляются активацией сначала тромбоцитарного (рост фф.  $P_3$  и  $P_4$ ), а затем коагуляционного звеньев гемостаза (рост РФМК, фибриногена, ПТИ, укорочение ПТВ и МНО) при длительном применении гестагена более 3-х месяцев. Уровень гомоцистеина на фоне приема дидрогестерона не повышается.
3. На фоне приема 0,075 мг дезогестрела выявлено появление межменструальных выделений из половых путей и достоверное увеличение индекса массы тела. В системе гемостаза вызывает напряжение, что проявляется ростом агрегационной активности тромбоцитов и усилением реакции высвобождения тромбоцитарных факторов  $P_3$  и  $P_4$ , уровня РФМК и снижением активности AT III. Изменения носят компенсированный характер, что подтверждается отсутствием гипофибриногемией. Уровень гомоцистеина снижается при длительном (более 6-12 месяцев) приеме чисто гестагенного контрацептива.
4. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие 0,15 мг дезогестрела или 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола, вызывают рост агрегации тромбоцитов, усиливают реакцию высвобождения факторов  $P_3$  и  $P_4$ , повышают уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови. Интенсивность сдвигов в тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза более выражена на фоне приема КОК с гестагеном III поколения – дезогестрела, чем при приеме КОК с гестагеном IV поколения – диеногеста. Более высокий уровень гомоцистеина отмечен на фоне приема этинилэстрадиола и дезогестрела (гестаген III поколения), чем у женщин, получающих этинилэстрадиол и диеногест (гестаген IV поколения).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед назначением и на фоне приема синтетических прогестинов с лечебной (дидрогестерона 20 мг/сут у беременных и больных эндометриозом) или контрацептивной целью – дезогестрела 0,075 мг необходимо проводить оценку состояния тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза с помощью современных методов исследования на агрегометре и коагулометре. Наиболее информативными тестами оценки гемостаза являются определение маркеров тромбофилии – растворимых фибрин-мономерных комплексов, фактор P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub> тромбоцитов.

2. Использование гестагенов (0,15 мг дезогестрела и 2 мг диеногеста) в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола требует кроме выше перечисленной оценки гемостаза, определение уровня гомоцистеина в крови.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карпова, И.А. Состояние гемостаза, как показатель безопасности современных гормональных методов контрацепции, используемых для сохранения репродуктивного здоровья / И.А.Карпова, А.М.Полякова, В.В.Елисеева, И.В.Третьякова-Фомина, О.С.Королева, О.А.Арабаджи // **Медицинская наука и образование Урала. - 2007. – N 4. - С.36-40.**

2. Полякова, В.А. Гемостатические сдвиги на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, прогестагенный компонент которых обладает антианδροгенной 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» - Москва. - 2010. - С.235.**

3. 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. - 2011. – N 3. - С.18-21.**

4. Фомина, И.В. Изменения агрегационной активности тромбоцитов на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов / И.В.Фомина, В.А.Полякова, И.А.Карпова, **О.А.Арабаджи**, А.Н.Дронь, Т.Н.Хвощина // **Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» - Москва. - 2011. - С.436.**

5. 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. - 2011. – N 3(47). - С.35-40.**

6. Фомина, И.В. Изменения системы гемостаза на фоне применения микродозированных комбинированных оральных контрацептивов / И.В.Фомина, **О.А.Арабаджи** // **Материалы XIV итоговой конференции студенческого научного общества и совета молодых ученых и специалистов Ханты-Мансийской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины» - Ханты-Мансийск. - 2012. - С.128-129.**

7. Бышевский, А.Ш. / Гемостаз и липидпероксидация при физиологической и осложненной гестозом беременности // А.Ш.Бышевский, **О.А.Арабаджи**, А.Н.Дронь, И.А.Карпова, Т.С.Сигильетова, Т.Н.Хвощина, А.М.Чернова // **Гемостаз и перекисное окисление липидов в некоторых экспериментальных и клинических ситуациях. - Тюмень: Печатник, 2012. - С.161-1169.**

8. 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.

9. Арабаджи О.А. Влияние гестагенов на гемостаз / О.А. Арабаджи // **Медицинская наука и образование Урала. - 2012. – N 3. - С.108-110.**

10. Полякова В.А. Изменения тромбоцитарного гемостаза на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов / В.А. Полякова, **О.А. Арабаджи**, И.В. Фомина, Т.С. Сигильетова, А.М. Чернова // Сборник материалов российского национального конгресса «Человек и лекарство». Урал-2011. №3(47). С.-35-40.

11. Бышевский А.Ш. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимавших половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагенами / А.Ш.Бышевский, В.А. Полякова, Е.А. Винокурова, И.А. Карпова, О.А.Арабаджи, Т.С.Сигильетова, Т.Н.Хвощина, А.М.Чернова // **Вестник южно-уральского государственного университета. Образование, здравоохранение, физическая культура. Выпуск 32 № 28 (287)2012.**

### Список сокращений

ABP	Активированное время рекальцификации
AT III	Антитромбин III
AЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
BTЭ	Венозная тромбоземболия
ГГЦ	Гипергомоцистеинемия
ИРП	Индекс резерва плазминогена
МСА	Максимальная скорость агрегации
МНО	Международное нормализованное отношение
МРА	Скорость достижения максимального размера агрегатов
РФМК	Растворимые фибринмономерные комплексы
НВСК	Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови
ПО	Протромбиновое отношение
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПТВ	Протромбиновое время
ТВ	Тромбиновое время
ТЦ	Тромбоцит
ТЭО	Тромбоземболические осложнения
ЭЭ	Этинилэстрадиол
ЭГЗ	Экстрагенитальные заболевания
Ф. (фф.)	Фактор (факторы)
ФГ	Фибриноген
СА	Степень агрегации
MPV	Средний объем тромбоцитов
tMA	Время достижения максимальной агрегации
tMCA	Время достижения максимальной скорости агрегации
tMCPA	Время достижения максимальной скорости образования максимального размера агрегатов
tMPA	Время достижения максимального размера агрегатов
P <sub>3</sub> и P <sub>4</sub>	Тромбоцитарные факторы 3 и 4 – соответственно
PDW	Ширина распределения тромбоцитов по объему