

УДК [616:616.15]:615.256.51

ГОМЕОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ПРИЕМА КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

© 2012 г. ¹Д. Р. Гамыркина,^{1,2} Н. А. Воробьева¹Северный государственный медицинский университет,²Северный филиал Гематологического научного центра
Минздравсоцразвития России, г. Архангельск

Цель работы – оценить влияние комбинированных оральных контрацептивов с учетом дозы эстрогена и длительности приема препарата на состояние системы гомеостаза у женщин репродуктивного возраста в популяции г. Архангельска. Проведено поперечное клинико-лабораторное исследование влияния комбинированных оральных контрацептивов на систему гомеостаза. Статистически значимые различия были получены в показателе активированного частичного тромбопластинового времени ($p = 0,002$), что свидетельствует о тенденции к гиперкоагуляции у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: гомеостаз, система гомеостаза, комбинированные оральные контрацептивы, тромбофилия

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – один из наиболее эффективных и часто используемых методов предохранения от нежелательной беременности. Данные препараты используют более 100 млн женщин во всем мире [8, 9, 11]. В России, как и в большинстве развитых и развивающихся стран, наибольшее распространение благодаря высокой контрацептивной эффективности, обратимости и доступности получили низкодозированные эстроген-гестагенные КОК [4]. Следует отметить, что КОК являются не только высокоэффективным способом предохранения от беременности, но и средством регуляции менструального цикла, профилактики и лечения целой группы гинекологических заболеваний [5, 7].

Широкое клиническое использование КОК, содержащих эстрогены и прогестагены, началось с 1956 года, а уже через 5 лет, в 1961-м был описан первый случай венозного тромбоза у женщины на фоне приема данной группы препаратов [4]. К 1967 году Британский комитет по безопасности лекарственных средств зарегистрировал уже более 1 000 случаев развития тромбоэмболии при использовании КОК. К 1970 году было окончательно установлено, что риск развития тромбоэмболических осложнений у пациенток, применяющих КОК, в 2–3 раза выше, чем у женщин в общей популяции без приема данных препаратов [4]. Однако КОК того времени содержали невероятно высокие по современным меркам дозы гормонов – 150 мкг местранола и 10 мг норэтинодрел ацетата. Снижение дозы эстрогенов со 150 до 35–20 мкг привело к значительному уменьшению влияния гормональных контрацептивов на свертывающую систему крови и повышению их безопасности [10, 12, 14]. В настоящее время по рекомендациям ВОЗ доза эстрогенного компонента в составе КОК, используемых для плановой контрацепции, не должна превышать 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ).

К настоящему времени достаточно подробно изучены КОК-зависимые изменения различных параметров коагуляции крови [6, 13, 15]. Современные низкодозированные препараты вызывают незначительное (на 10–20 %) увеличение концентрации фибриногена, факторов VII, VIII и X, в то же время на 10–20 % снижается содержание активного протеина S [8].

По данным отдельных исследований, прием КОК приводит к патологическим сдвигам в физиологии системы гемостаза, свидетельствующим о тенденции к развитию гиперкоагуляции на фоне одновременного компенсаторного усиления активности фибринолиза [1]. Следует отметить, что исследования последних лет не дают основания предположить, что прием КОК обуславливает активацию свертывающей системы, которая имеет место лишь при использовании препаратов с высоким содержанием эстрогенов (в настоящий момент с целью контрацепции

не используются) и практически не наблюдается при использовании низкодозированных КОК [5].

И напротив, по данным других авторов, у здоровых женщин в возрасте до 40 лет при отсутствии наследственных и приобретенных факторов риска тромбообразования клинически значимого влияния на состояние системы гемостаза при использовании современных низкодозированных и микродозированных КОК не выявлено [3, 16].

В последнее время многие исследователи уделяют большое внимание наследственным факторам, предрасполагающим к возникновению нарушений в системе гемостаза и тромботическим осложнениям на фоне приема стероидных гормонов [2, 14, 16]. Так, было установлено, что у женщин с семейным дефицитом активности антитромбина III, протенинов С и S чаще могут возникать тромбоэмболические осложнения на фоне приема КОК [3].

Известными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема КОК являются курение, ожирение, возраст старше 37 лет и высокие дозы эстрогена в КОК [2, 3, 14, 16]. Сочетание нескольких факторов риска у женщин на фоне приема КОК, таких как ожирение, сахарный диабет, гипертония, увеличивает вероятность развития тромбоэмболии в 5–10 раз. Повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений при использовании препаратов третьего поколения исследователи связывают с тем, что 86–90 % врачей, рекомендовавших данные КОК, назначали их пациенткам с наличием уже существующих факторов риска [5].

Целью нашего исследования явилась оценка влияния комбинированных оральных контрацептивов с учетом дозы эстрогена и длительности приема препарата на состояние системы гемостаза у женщин репродуктивного возраста в популяции г. Архангельска.

Методы

Проведено поперечное клиничко-лабораторное исследование в период декабрь 2010 – октябрь 2011 года, в котором приняли участие 89 женщин в возрасте 29,0 (23,3–35,0) лет. В зависимости от приема КОК женщины были разделены на две группы.

Критерии включения в группу 1 – основную (n = 40):

- использование КОК или заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не менее 6 месяцев;
- отсутствие приема лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза;
- возраст от 16 до 40 лет включительно;
- наличие информированного согласия женщин на участие в исследовании.

Критерии включения в группу 2 – контрольную (n = 49):

- отсутствие приема КОК и ЗГТ;
- отсутствие приема лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза;
- возраст от 16 до 43 лет включительно;

- наличие информированного согласия женщин на участие в исследовании.

В обеих группах использован метод анкетирования для выяснения наследственной предрасположенности к тромбофилии (семейный анамнез), а также факторов риска развития приобретенной тромбофилии (курение, избыточный вес, использование КОК или ЗГТ).

В группе 1 женщин, принимающих КОК (n=40), были выделены две подгруппы (по 13 человек в каждой) в зависимости от дозы эстрогена и длительности приема препарата. Группу 1а составили женщины, принимающие микродозированные КОК менее одного года, женщины группы 1б принимали низкодозированные КОК более года.

Всем участницам исследования была выполнена комплексная оценка системы гомеостаза: клинический анализ крови – общий анализ крови с тромбоцитами, липидограмма (холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП)). В качестве материала для исследования использовали периферическую кровь, полученную путем пункции локтевой вены и стабилизированную 4 % раствором ЭДТА в соотношении 10:1. Исследование проводилось сотрудниками отдела клинической биохимии ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета (СГМУ) (м. н. с. Бульина Е. А.).

Исходя из цели исследования, выполнено развернутое лабораторное исследование системы гемостаза. Забор крови для исследования осуществляли согласно общепринятым правилам (Баркаган З. С. и Момот А. П., 1999) со стабилизатором 3,8 % раствором основного цитрата натрия в отношении 9 частей крови и 1 часть раствора. Стабилизированную венозную кровь центрифугировали 15 минут при 3 000 об./мин. Лабораторные исследования системы гемостаза осуществляли в течение 30–60 минут с момента забора крови в полистироловые центрифужные пробирки. Анализы выполнены на автоматической коагулометрической станции StaCompact фирмы “Roche” (Франция). Исследование системы гемостаза проводилось сотрудниками Центра гемостаза ЦНИЛ СГМУ (м. н. с. Непомилуева А. А.).

В ходе исследования были определены следующие показатели системы гемостаза:

а) состояние эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза – количество тромбоцитов на автоматическом счетчике клеток, референтный показатель $150–350 \times 10^9/\text{л}$;

б) функциональная активность тромбоцитов при индукции к аденозиндифосфату (АДФ) и адреналину в концентрациях 0,1 мг/мл и 10 мкг/мл соответственно (на агрегометре «Биола»).

Были применены методы исследования вторичного гемостаза:

1. Характеризующие фазу образования протромбиназы – активированное частичное тромбопластиновое время свертывания крови (АЧТВ) (Hattersley, 1966;

Баркаган З. С., 1975), референтный показатель 28–40 сек.

2. Характеризующие фазу образования тромбина – содержание фибриногена хронометрическим методом по Клаусу в цитратной, бедной тромбоцитами плазме, референтный показатель 2–4 г/л.

3. Характеризующие фазу образования фибрина – тромбиновое время (Biggs R. M., Macfarlane, 1962), референтный показатель 16–20 сек.

4. Исследования физиологических антикоагулянтов – прогрессивная активность антитромбина III (АТ III), референтный показатель 80–120 %.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS 19.0 for Windows.

Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Качественные данные представляли как абсолютные частоты (%), количественные – с помощью медианы (Md), показывая первый и третий квантили (Q1–Q3). При нормальном распределении статистическую значимость между двумя группами оценивали с помощью критерия Стьюдента для независимых переменных, если распределение имело отклонение от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа номинальных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования (№ 08/06 от 24.06.2010) был одобрен этическим комитетом СГМУ. У участников исследования было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Возраст участниц исследования в группе 1 составил 29,0 (24,0–36,0) лет, в группе 2 – 28,0 (23,0–34,5), $p = 0,166$. Индекс массы тела (ИМТ) в группе 1 – 20,8 (19,4–22,4), в группе 2 – 20,8 (19,7–23,0), $p = 0,953$.

При анализе видов КОК и ЗГТ в зависимости от дозы эстрогена и длительности приема данных препаратов выявлено, что низкодозированные, содержащие 30 мкг эстрогена (Жанин, Регулон, Ярина), и микродозированные, содержащие 20 мкг эстрогена (Логест, Джес, Линдинет 20), препараты принимали 47,4 % женщин. Остальные (5,2 %) использовали ЗГТ, а именно Фемостон 2/10. Длительность непрерывного приема КОК и ЗГТ на момент забора крови составляла от 6 месяцев до 6 лет (в среднем 11,0 (6,0–28,8) месяца).

Акушерско-гинекологический анамнез женщин не выявил статистически значимых различий между группами 1 и 2. В группе 1 ($n = 38$) 50 % женщин имели в анамнезе роды, в группе 2 – 33,3 % ($p = 0,124$). Частота абортов составила 26,3 и 11,1 % в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,073$).

Анализ частоты встречаемости такого тромботического фактора риска, как курение, показал, что в группе 1 курят 10,5 % женщин, в группе 2 – 12,8 %.

Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,750$).

Был изучен тромбофилический анамнез и наследственность по тромботическим осложнениям участниц исследования, представленные в табл. 1 и 2, в том числе было проведено сравнение долей встречаемости заболеваний. При анализе наследственности учитывалась степень родства первой и второй линии.

Таблица 1

Тромбофилический анамнез участниц исследования, %

Заболевание	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=45)	p
Инфаркт миокарда	0	0	–
Инсульт	0	0	–
Гипертоническая болезнь	2,6	0	0,274
Варикозная болезнь	18,4	11,1	0,345
Тромбоз глубоких вен верхних или нижних конечностей	0	0	–
Поверхностный тромбоз вен	10,5	2,2	0,113
Сахарный диабет I и II типа	0	0	–
Ожирение	15,8	17,8	0,810
Мигрень	18,4	24,4	0,507
Аллергия	2,6	6,7	0,392
Выкидыши в анамнезе	15,8	11,1	0,531

Таблица 2

Наследственность участниц исследования по тромботическим осложнениям, %

Заболевание	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=45)	p
Внезапная смерть у близких родственников	10,5	11,1	0,932
Инфаркт миокарда	21,1	13,3	0,349
Инсульт	39,5	42,2	0,800
Гипертоническая болезнь	60,5	55,6	0,648
Варикозная болезнь	44,7	37,8	0,527
Тромбоз глубоких вен верхних или нижних конечностей	2,6	4,4	0,659
Поверхностный тромбоз вен	7,9	13,3	0,427
Сахарный диабет I типа	0	0	–
Сахарный диабет II типа	23,7	17,8	0,506
Ожирение	13,2	15,6	0,757
Мигрень	5,3	11,1	0,339
Аллергия	0	0	–
Выкидыши	13,2	15,6	0,757

Результаты исследования системы гомеостаза, включающие общий анализ крови, и анализ системы гомеостаза представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Статистически значимые различия между группами обнаружены в содержании эритроцитов ($p = 0,006$).

Показатели липидного спектра представлены на рис. 1, статистически значимые различия между основной ($n = 40$) и контрольной ($n = 48$) группами обнаружены в концентрациях триглицеридов ($p = 0,006$).

Таблица 3

Показатели системы гемостаза участниц исследования			
Показатель крови	Группа 1	Группа 2	p
Эндотелиально-тромбоцитарное звено гемостаза			
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л n=39/48	240,1 (224,4–255,9)	243,6 (228,4–258,8)	0,748
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции с АДФ, %	57,6 (37,3–65,4)	64,9 (57,5–72,5)	0,008
– размер агрегатов, у. е. n=37/49	13,9 (10,6–16,3)	13,9 (11,7–16,0)	0,887
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции с адреналином, %	50,9 (30,3–62,4)	57,5 (40,8–68,5)	0,282
– размер агрегатов, у. е. n=28/40	9,6 (7,6–11,1)	10,1 (5,8–11,9)	0,760
Плазменное звено гемостаза			
АЧТВ, сек. n=40/48	37,6 (35,0–41,2)	42,2 (38,1–46,9)	0,002
Фибриноген, г/л n=40/49	2,69 (2,52–2,86)	2,67 (2,52–2,82)	0,887
Активность антитромбина III, % n=39/48	94,6 (91,1–98,2)	97,4 (93,4–101,4)	0,268
Тромбиновое время, сек. n=40/48	21,0 (19,0–22,0)	19,5 (18,0–21,0)	0,236
Эуглобулиновый фибринолиз, сек. n=35/44	74,0 (66,0–84,0)	72,5 (69,0–80,0)	0,988

Примечания. Через дробь указано число участниц в группе 1 и группе 2 соответственно. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в определенных показателях.

Таблица 4

Общий анализ крови участниц исследования			
Показатель крови	Группа 1	Группа 2	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л n=39/48	5,50 (4,80–6,70)	5,50 (4,90–6,35)	0,963
Гемоглобин, г/л n=40/48	127,7 (125,0–130,4)	129,7 (126,7–132,8)	0,330
Гематокрит, % n=39/48	36,7 (35,8–37,5)	37,4 (36,5–38,2)	0,248
Эритроциты, 10 ¹² /л n=39/48	4,34 (4,23–4,45)	4,54 (4,45–4,63)	0,006
Средний объем тромбоцитов, пЛ n=40/48	8,84 (8,58–9,11)	8,90 (8,67–9,13)	0,761
Абсолютное содержание тромбоцитов (РСГ), кл/л n=40/48	0,21 (0,20–0,22)	0,214 (0,20–0,23)	0,532

Примечание. Через дробь указано число участниц в группе 1 и группе 2 соответственно. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в определенных показателях.

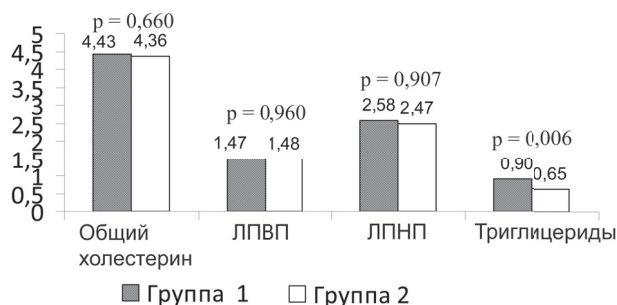


Рис. 1. Показатели липидного спектра участниц исследования, ммоль/л

Следующим этапом исследования явился анализ показателей гомеостаза в зависимости от дозы и длительности приема КОК. Статистически обработанные результаты общего анализа крови и анализа системы гемостаза участниц исследования, разделенных на две подгруппы в зависимости от дозы эстрогена и длительности приема КОК, представлены в табл. 5 и 6.

Таблица 5

Показатели системы гемостаза участниц исследования в зависимости от дозы эстрогена и длительности приема комбинированных оральных контрацептивов

Показатель крови	Группа 1а	Группа 1б	p
Эндотелиально-тромбоцитарное звено гемостаза			
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л n=12/13	250 (187–269)	226 (203–249)	0,532
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции с АДФ, %	54,4 (36,2–64,6)	52,1 (30,5–73,4)	0,723
– размер агрегатов, у. е. n=12/12	13,1 (10,6–15,4)	14,0 (10,1–17,0)	0,604
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции с адреналином, %	38,2 (25,9–58,5)	57,3 (34,5–70,0)	0,152
– размер агрегатов, у. е. n=11/8	8,1 (7,2–10,2)	10,2 (7,8–11,2)	0,319
Плазменное звено гемостаза			
АЧТВ, сек. n=13/13	37,6 (35,0–43,7)	36,0 (34,3–39,6)	0,247
Фибриноген, г/л n=13/13	2,80 (2,29–3,29)	2,59 (2,17–2,84)	0,186
Активность антитромбина III, % n=13/13	95,0 (88,5–107,5)	91,0 (85,5–102,5)	0,614
Тромбиновое время, сек. n=13/13	21,0 (18,0–22,0)	20,0 (19,0–21,25)	0,764
Эуглобулиновый фибринолиз, сек. n=10/11	80,0 (66,0–104,0)	73,0 (65,0–81,0)	0,318

Примечание. Через дробь указано число участниц в группе 1а и группе 1б соответственно.

Таблица 6

Общий анализ крови участниц исследования в зависимости от дозы эстрогена и длительности приема комбинированных оральных контрацептивов

Показатель крови	Группа 1а	Группа 1б	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л n=12/13	5,3 (4,8–6,6)	5,0 (4,5–6,9)	0,919
Гемоглобин, г/л n=13/13	130 (127–138)	129 (125–134)	0,511
Гематокрит, % n=12/13	37,4 (36,6–38,3)	37,1 (35,4–38,4)	0,737
Эритроциты, 10 ¹² /л n=12/13	4,4 (4,2–4,6)	4,5 (4,1–4,7)	0,987
Средний объем тромбоцитов (МПВ), пЛ n=13/13	9,0 (8,5–9,6)	8,8 (8,1–9,4)	0,431
Абсолютное содержание тромбоцитов (РСГ), кл/л n=13/13	0,20 (0,17–0,24)	0,20 (0,18–0,22)	0,441

Примечание. Через дробь указано число участниц в группе 1а и группе 1б соответственно.

Показатели липидного спектра представлены на рис. 2, статистически значимых различий между группами 1а (n = 13) и 1б (n = 13) не обнаружено.

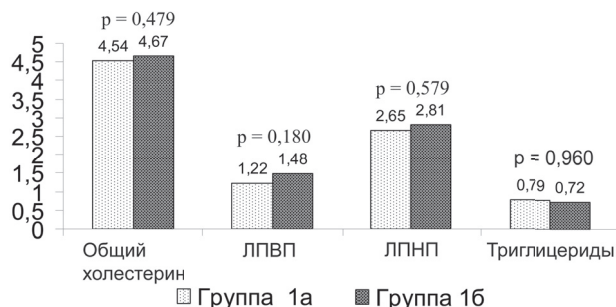


Рис. 2. Показатели липидного спектра участниц исследования в зависимости от дозы эстрогена и длительности приема комбинированных оральных контрацептивов, ммоль/л

Обсуждение результатов

Анализ основных характеристик участниц исследования, являющихся факторами риска развития приобретенной тромбофилии, показал, что статистически значимые различия между основной и контрольной группами отсутствуют, следовательно, группы сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, ИМТ и курению. Тем не менее следует отметить, что среди участниц исследования, принимавших КОК, 50 % составили рожавшие женщины, а каждая четвертая имела в анамнезе медицинский аборт. В контрольной же группе роды были у каждой третьей женщины, а аборт у каждой десятой. Это объясняется тем, что более 50 % женщин после родов не планируют рождения еще одного ребенка [5], а аборт побуждает женщину искать более надежные методы контрацепции, в частности прием КОК.

При анализе тромбофилического анамнеза и наследственности участниц исследования статистически значимых различий в показателях обнаружено не было, следовательно, по этим показателям выборки также сопоставимы.

В ходе изучения влияния КОК на липидный спектр крови обнаружены статистически значимые различия в концентрациях триглицеридов (p = 0,006), свидетельствующие о тенденции увеличения их уровня у женщин, принимающих КОК. Этой теме посвящено большое количество исследований. Так, в работах о препаратах третьего поколения [5] отмечалось, что они не влияют на содержание общего холестерина крови, но повышают концентрацию триглицеридов и уровень ЛПВП. В других исследованиях, изучавших влияние на липидный спектр крови трехфазных КОК [5], клинически значимых изменений обнаружено не было. Однако имелись сообщения о том, что они увеличивают уровень триглицеридов в крови в большей степени, чем монофазные оральные контрацептивы у здоровых женщин [5].

Анализ эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза показал статистически значимые различия по показателям агрегационной активности тромбоцитов при индукции с АДФ (p = 0,008). Причем большую

агрегационную активность имели тромбоциты у женщин контрольной группы, тем не менее показатели обеих групп не выходили за пределы референтных значений – 50–80 %.

В результате исследования основных показателей коагулограммы обнаружены статистически значимые различия по показателю АЧТВ (p = 0,002), свидетельствующие о тенденции к развитию состояния гиперкоагуляции у женщин, принимающих КОК. Однако полученные результаты также находятся в пределах референтных значений. По нашему мнению, это связано с тем, что все участницы исследования использовали препараты с максимальной дозой ЭЭ 30 мкг, что не только не превышает, а даже меньше дозы ЭЭ, рекомендуемой ВОЗ (35 мкг). Следует отметить, что практически всем женщинам, участвующим в исследовании, КОК были назначены врачом-гинекологом.

При исследовании показателей общего анализа крови, липидограммы и системы гемостаза у женщин в зависимости от дозы эстрогена и длительности приема КОК статистически значимых различий обнаружено не было, однако отмечена тенденция к гиперкоагуляции по показателю АЧТВ и активности антитромбина III.

Таким образом, по данным нашего исследования, у женщин репродуктивного возраста г. Архангельска использование современных комбинированных оральных контрацептивов с низкой дозой этинилэстрадиола не было выявлено патологических состояний в виде тромбинемии при наличии тенденции к формированию состояния хронометрической гиперкоагуляции.

Список литературы

1. Аганезова Н. В. Современные методы контрацепции. СПб. : Изд. дом СПбМАПО, 2006. 92 с.
2. Вереина Н. К., Сеницын С. П., Чулков В. С. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами и/или акушерскими осложнениями в анамнезе // Экология человека. 2011. № 1. С. 49–53.
3. Макацария А. Д., Саидова Р. А. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. М. : Триада-Х, 2004. 240 с.
4. Межевитинова Е.А., Сасунова Р. А., Иванова Е. А., Ледин А. В. Дроспиренон в эволюции гормональной контрацепции [Электронный ресурс] // Гинекология. 2011. Т. 13, № 2. URL: <http://www.consilium medicum.com/article/20713> (дата обращения: 15.04.2011).
5. Руководство по контрацепции / под ред. В. Н. Прилепской. М. : МЕДпресс–информ, 2006. 400 с.
6. Bottiger L. E., Boman G., Eklund G., Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effect of lowering estrogen content // Lancet. 1980. Vol. 1. P. 1097–1101.
7. Carpenter S. E. K., Rock J. A. Pediatric and adolescent gynecology. Philadelphia : Lippincott WW, 2000. 527 p.
8. Jordan W. M. Pulmonary embolism // Lancet. 1961. Vol. 2. P. 1146–1147.
9. Kubba A., Guillebaud J., Anderson R. A., MacGregor E. A. Contraception // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 1913–1919.

10. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Svendsen A. L., Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study // *British Medical Journal*. 2009 Aug. Vol. 339. P. b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.

11. Petitti D. B. Combination estrogen-progestin oral contraceptives // *NEJM*. 2003. Vol. 349. P. 1443–1450.

12. Reid R., Leyland N., Wolfman W., Allaire C., Awadalla A., et. al. SOGC clinical practice guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: no. 252, December 2010 // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011 Mar. Vol. 112(3). P. 252–256.

13. Samsioe G. Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 170. P. 1523–1527.

14. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999 Jun. Vol. 180(6 Pt 2). P. S343–S348.

15. Spitzer W. O., Lewis M. A., Heinemann L. A. J., Thorogood M., Mac Rae K. D. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism disorders: an international case-control study // *BMJ*. 1996. Vol. 312. P. 83–87.

16. Veljković M., Popović J. Venous thromboembolism and oral contraception // *Med Pregl.* 2010 May-Jun. Vol. 63(5-6). P. 376–379.

References

1. Aganezova N. V. *Sovremennye metody kontratseptsii* [Modern contraception methods]. St.-Petersburg, 2006, 92 p. [in Russian]

2. Vereina N. K., Sinitsyn S. P., Chulkov V. S. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2011, no. 1, pp. 49-53. [in Russian]

3. Makatsariya A. D., Saidova R. A. *Gormonal'naya kontratseptsiya i trombofilicheskie sostoyaniya* [Hormonal contraception and thrombophilic states]. Moscow, 2004, 240 p. [in Russian]

4. Mezhevitinova E. A., Sasunova R. A., Ivanova E. A., Ledin A. V. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2011, vol. 13, no. 2. Available at: <http://www.consilium medicum.com/article/20713> (accessed 15 Apr. 2011). [in Russian]

5. *Rukovodstvo po kontratseptsii. Pod red. V. N. Prilepskoi* [Guide in contraception, ed. V. N. Prilepskaya]. Moscow, 2006, 400 p. [in Russian]

6. Bottiger L. E., Boman G., Eklund G., Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effect of lowering estrogen content. *Lancet*. 1980, vol. 1, pp. 1097-1101.

7. Carpenter S. E. K., Rock J. A. Pediatric and adolescent gynecology. *Philadelphia, Lippincott WW*, 2000, 527 p.

8. Jordan W. M. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961, vol. 2, pp. 1146-1147.

9. Kubba A., Guillebaud J., Anderson R. A., MacGregor E. A. Contraception. *Lancet*. 2000, vol. 356, pp. 1913-1919.

10. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Svendsen A. L., Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism:

national follow-up study. *British Medical Journal*. 2009 Aug, vol. 339, pp. b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.

11. Petitti D. B. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *NEJM*. 2003, vol. 349, pp. 1443-1450.

12. Reid R., Leyland N., Wolfman W., Allaire C., Awadalla A., et. al. SOGC clinical practice guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: no. 252, December 2010. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011 Mar, vol. 112(3), pp. 252-256.

13. Samsioe G. Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, vol. 170, pp. 1523-1527.

14. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999 Jun, vol. 180(6 Pt 2), pp. S343-S348.

15. Spitzer W. O., Lewis M. A., Heinemann L. A. J., Thorogood M., Mac Rae K. D. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism disorders: an international case-control study. *BMJ*. 1996, vol. 312, pp. 83-87.

16. Veljković M., Popović J. Venous thromboembolism and oral contraception. *Med Pregl.* 2010 May-Jun, vol. 63(5-6), pp. 376-379.

HOMEOSTASIOLOGICAL STATUS OF WOMEN AGAINST RECEPTION OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES

¹D. R. Gamyrkina, ^{1,2}N. A. Vorobyova

¹Northern State Medical University,

^{1,2}Northern Branch of Hematological Research Center RAMS, Arkhangelsk, Russia

Aim: Assessment of influence of the combined oral contraceptives, taking into account estrogen doses and duration of the preparation use, on condition of the homeostasis system in women at reproductive age in the population of Arkhangelsk. *Methods:* A cross-sectional clinical-laboratory study of influence of the combined oral contraceptives on the homeostasis system has been carried out. *Results:* Statistically significant distinctions were received as an indicator of activated partial thromboplastin time ($p = 0.002$), that testified a tendency to hypercoagulation in the women taking the combined oral contraceptives in comparison with the control group.

Keywords: homeostasis, system of hemostasis, combined oral contraceptives, thrombophilia

Контактная информация:

Гамыркина Диана Рашидовна – аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, преподаватель кафедры общей и биорганической химии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Тел.: 8 (8182) 286029

E-mail: Diana18@29.ru