

На правах рукописи

БОЛТОВИЧ ИРИНА МИХАЙЛОВНА

**КЛИНИКО-БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ У
ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН**

03.00.13 - Физиология

14.00.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Тюмень – 2007

Работа выполнена в БУ ВПО Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Ханты-Мансийский государственный медицинский институт»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Соловьёв Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук Дуров Алексей Михайлович

Доктор медицинских наук Ковалев Владислав Викторович

Ведущая организация: ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится «__» октября 2007 г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета ДМ 212.274 07 в Тюменском государственном университете (625043, г. Тюмень, ул. Пирогова, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тюменского государственного университета

Автореферат разослан «_____» _____ 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Е.А. Чирятьев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Из всех физиологических систем человека, для которых показаны частные закономерности развития адаптивных реакций, наиболее важной и наименее изученной является репродуктивная система. Несмотря на организационную информацию о влиянии средовых факторов на репродукцию, имеющиеся данные указывают на то, что по сути дела каждый компонент репродуктивного процесса чувствителен к экзогенному агенту (Н.А. Агаджанян, И.В. Радыш, С.И. Краюшкин, 1998).

Гормональная контрацепция, в связи с высокой эффективностью, удобством применения в настоящее время приобретает все большую популярность как метод регуляции рождаемости. В 2005 году, по статистическим данным, показатель использования гормональной контрацепции по России составляет 86,8 на 1000 женщин фертильного возраста, а по Ханты-Мансийскому автономному округу–Югре – 105,1. При существующем положении дел в сфере применения гормональной контрацепции имеется достаточное количество нежелательных, побочных эффектов и даже серьезных осложнений, связанных в основном с эмпирическим использованием гормональных контрацептивов (В.Н. Прилепская, В.И. Кулаков, 2002). Адекватно и правильно осуществить подбор контрацептива - достаточно сложная задача, так как практически нет идеального противозачаточного средства со 100% эффективностью, а соотношение пользы и риска может колебаться в широких пределах (О.В. Шарапова, В.И. Кулаков, 2004).

В настоящее время достаточно популярным и единственным методом выбора гормонального средства является фенотипический. Однако все предложенные ранее способы сводились в основном к качественной оценке трех фенотипов: перевес эстрогенов; сбалансированный тип; перевес гестагенов/андрогенов (И.Л. Асецкая и соавт., 1997; G.K. Döring, 1970; J. Krause et al., 1970; G. Heinen, 1970; И.С. Савельева, 2002). Известно, что фенотип женщины напрямую зависит от характера менструального цикла, его продолжительности, от количества и соотношения половых стероидов, синтезирующихся яичниками и надпочечниками, а также от индивидуальной чувствительности органов и тканей организма на эти стероиды (М.О. Кашежева, В.И. Кулаков, В.Н. Серов и др., 2002).

Менструальный цикл и его регуляция является неотъемлемой составляющей цикличности биологических функций на всех уровнях и одним из условий существования живых организмов (Б.С. Алякринский, С.И. Степанова, 1985; Мельникова С.Л., 2004). Являясь разновидностью биологического ритма, менструальный цикл, с одной стороны, должен быть достаточно устойчивым и по возможности независимым от многочисленных случайных воздействий, а с другой стороны - должен все время подстраиваться к новой среде обитания. Рассогласование окологосуточных ритмов функций организма, в результате действия экзогенных или эндогенных раздражителей, сопровождается десинхронозом — нарушением исходной архитектоники циркадианной системы организма. В этой связи не изученным остается вопрос о влиянии

КОК на циркадианные ритмы физиологических процессов в организме женщины, хотя общеизвестно, что эстроген-гестагенные комбинации подавляют выработку ФСГ и ЛГ в гипофизе опосредованно через блокаду нейросекрета гипоталамуса – ГНРГ. Использование КОК приводит к подавлению циклических процессов, участвующих в регуляции менструального цикла на уровне гипоталамус-гипофиз-яичники. Взамен организму навязывается монотонное трёхнедельное экзогенное введение эстрогенов и гестагенов в одних и тех же дозах. Подобное экзогенное фармакологическое воздействие на организм нередко, приводя к побочным эффектам, в том числе вегетативно-невротического плана, не может не модифицировать циркадианную организацию ритмов физиологических процессов.

Таким образом, проблема правильного, назначения и использования КОК является актуальной, а необходимость изучения влияния побочных эффектов КОК на хроноструктуру биологических ритмов физиологических функций организма не вызывает сомнения.

Актуальность работы обусловлена еще и тем, что с увеличением количества потребительниц гормональной контрацепции, появляется необходимость четкой регламентации критериев использования того или иного гормонального контрацептива с учетом индивидуальных особенностей организма женщины, а также особенностей компонентного состава препаратов (Кашежева М.О., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др., 2002).

Цель работы. Изучить особенности пространственно-временной структуры биологических ритмов физиологических показателей у женщин репродуктивного возраста на фоне побочных эффектов комбинированных оральных контрацептивов и при их дифференцированном подборе.

Задачи исследования.

1. Изучить частоту и клиническую характеристику побочных эффектов КОК, а также структуру фенотипов у обследованных женщин
2. Исследовать особенности биоритмологического профиля кардиореспираторной системы у женщин при наличии побочных эффектов на фоне приема КОК.
3. Оценить характер адаптивных реакций циркадианных ритмов параметров вегетативной нервной системы и системы терморегуляции у женщин на фоне побочных эффектов КОК.
4. Провести анализ показателей циркадианных ритмов психологической стабильности по субъективному и объективному тестам (тест Спилбергера-Ханина и ТИМ).
5. Изучить динамику биоритмологических эффектов физиологических показателей при дифференцированном подборе КОК.

Научная новизна. Впервые проведено изучение зависимости паттерна биологических ритмов сердечно-сосудистой системы, функции внешнего дыхания, вегетативной нервной системы, терморегуляции, и психоэмоциональных показателей индуцированные побочными эффектами при приеме комбинированных оральных контрацептивов, у женщин репродуктивного возраста. Также впервые показан хроностабилизирующий эффект

дифференцированного подбора КОК на основе изучения динамики пространственно-временной регуляции функций вегетативной нервной системы, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, терморегуляции и психологической стабильности у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Впервые показано неблагоприятное десинхронизирующее влияние побочных эффектов комбинированных оральных контрацептивов на циркадианные ритмы ряда физиологических показателей и хронокорректирующий эффект дифференцированного подбора КОК.

Научно-практическая значимость работы. Полученные результаты показывают важность использования биоритмологического подхода в оценке параметров физиологических показателей жизненно-важных функций организма при использовании комбинированной оральной контрацепции. Данные по дифференцированному подбору КОК могут быть использованы в клинической практике врачами, занимающимися вопросами планирования семьи, репродуктивной медицины и охраны репродуктивного здоровья женщин.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У женщин репродуктивного возраста на фоне побочных эффектов при приеме комбинированных оральных контрацептивов происходят расстройства комплекса ритмов физиологических функций, выражающиеся в возникновении десинхронозов, представляющих собой хронобиологическую пространственно-временную дисрегуляцию.

2. Прием комбинированных оральных контрацептивов обуславливает развитие внутреннего десинхроноза вегетативной регуляции

3. Десинхронизирующий эффект комбинированных оральных контрацептивов проявляется отсутствием достоверных циркадианных ритмов показателей дыхательной, «дрейфом» акрофаз и рассогласованием параметров сердечно-сосудистой систем и инверсией циркадианного ритма терморегуляции и достоверным повышением его мезора.

4. Индивидуальный и дифференцированный подбор КОК оказывает хронокорректирующий эффект изменений ритмов вегетативной нервной системы, ФВД, сердечно-сосудистой системы, терморегуляции, и психоэмоциональных параметров, индуцированных побочными эффектами комбинированных оральных контрацептивов.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены и обсуждены на Международном научном симпозиуме «Югра-Эмбрио» (Ханты-Мансийск, 2004), Международной научно-практической конференции "Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера" (Ханты-Мансийск, 2005), На 13 Международном конгрессе по приполярной медицине" (Новосибирск, 2006).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения

Результаты исследования внедрены в работу кабинетов планирования семьи в Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска, а также в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии факультета последип-

ломного образования Ханты-Мансийского государственного медицинского института.

Объём и структура. Работа состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания объектов и методов исследования, результатов собственных исследований 3 глав и их обсуждения, заключения выводов, практических рекомендаций, приложений и указателя литературы, включающего 186 источников 134 отечественных и 52 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 156 страницах, иллюстрирована 69 рисунками и 15 таблицами.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе проведены клинические наблюдения и специальные методы исследования у 80 женщин раннего и среднего репродуктивного периода в возрасте 20-24 лет на фоне приема КОК и с наличием побочных эффектов от их применения (основная группа). Контрольную группу составили 20 женщин, не принимавших КОК. Женщины контрольной группы были аналогичного основной группе возраста и имели сходные с основной группой клиничко-анамнестические данные. Проведенные клинические исследования женщин показали, что по своим клиничко-анамнестическим параметрам все обследованные женщины не имели хронических заболеваний, которые могли отразиться на физиологических показателях при проведении специальных физиологических методов исследований. Репродуктивная функция у всех пациенток также не имела отклонений (нарушений менструальной функции, отягощенного акушерского либо гинекологического анамнеза).

Клиническое обследование пациенток осуществлялось в лаборатории физиологии ЦНИЛ Ханты-Мансийского государственного медицинского института и в Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска в период с 2004 по 2006 год. Средний возраст обследованных женщин основной группы составил $21,72 \pm 0,21$ года. Средний возраст женщин контрольной группы – $22,01 \pm 0,22$ года.

Специальные методы исследования

Клиничко-биохимические исследования проводились в статическом режиме однократно.

В связи с тем, что сезонные изменения циркадианной системы имеют большое значение в хронобиологии, все физиологические исследования проводились в осенне-зимние сезоны, в дни без резких колебаний барометрического давления, при индифферентных погодных условиях, чтобы исключить метеопатические эффекты атмосферы. Изучение физиологических параметров осуществлялось с хронобиологических позиций в динамическом режиме 6 раз в сутки в 08, 12, 16, 20, 24, 04 часов. Подобная методика лонгитюдного исследования методом «горизонтального» среза является наиболее оптимальной для получения достоверных результатов. Всего в настоящей работе проведено более 9000 измерений физиологических параметров.

Клинико-биохимические методы. Исследование уровня половых стероидных гормонов – эстрадиола, тестостерона, прогестерона, а также гонадотропных гормонов гипофиза – ФСГ, ЛГ и пролактина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) используя стандартные наборы (Monobind, США) трижды в динамике менструального цикла в контрольной группе.

Оценка фенотипических особенностей. Исследование женских фенотипов нами проводилось методом анкетирования. Прототипом анкеты стала методика оценки фенотипических особенностей Т. Verö et. al. (1975). Предложенная нами анкета позволяет на основании комплекса анамнестических и конституционально-соматических признаков определять выраженность эстрогенных и гестагенных влияний в организме и выявлять повышенную индивидуальную чувствительность к половым стероидам.

Анкета состоит из 15 вопросов, каждый из которых имеет 3 варианта ответов. Ответы на вопросы позволяют оценить фенотипические особенности организма женщины. При этом первый вариант ответа - «А» - на каждый вопрос характеризует преобладание эстрогенных эффектов в организме или повышенную индивидуальную чувствительность к ним, третий вариант - «С» – преобладание гестагенных/андрогенных влияний. Вторым вариантом ответа - «В» - свидетельствует об отсутствии у пациентки преобладания того или иного вида половых стероидов, т.е. соответствует паритету биологических эффектов половых гормонов.

По результатам анкетирования нами были выделены 5 фенотипов женщин:

- с выраженным перевесом гестагенов;
- с умеренным перевесом гестагенов;
- с относительным балансом половых гормонов;
- с умеренным перевесом эстрогенов;
- с выраженным перевесом эстрогенов.

На основании подсчета количества вариантов ответов респонденток можно судить о степени выраженности тех или иных стероидных влияний в организме. Математически фенотип определяли следующей формулой:

$$\Phi = A - C,$$

где Φ – фенотип пациентки; А – количество ответов «А»; С – количество ответов «С».

В зависимости от числового значения « Φ » определяется фенотип:

$\Phi \leq -10$ – имеется выраженный перевес гестагенов;

$-9 \leq \Phi \leq -4$ – умеренный перевес гестагенов;

$-3 \leq \Phi \leq 3$ – с относительным балансом половых гормонов;

$4 \leq \Phi \leq 9$ – умеренный перевес эстрогенов;

$\Phi \geq 10$ – выраженный перевес эстрогенов.

Методы физиологических исследований. В работе изучались физиологические показатели сердечно-сосудистой системы, вегетативного баланса,

функции внешнего дыхания, температуры тела, индивидуальной минуты и тревожности.

Для оценки сердечно-сосудистой системы измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (в мм рт. ст.) на правой руке в условиях относительного покоя в положении сидя по Н.С. Короткову. Эти исследования проводили с помощью автоматического цифрового тонометра Omron M4-I (Япония).

Изучение variability сердечного ритма для оценки соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) по методике Р.М. Баевского (2001) проводилось на компьютерном диагностическом комплексе «Валента». При этом использовались следующие показатели. ИН (индекс напряжения) - интегральный показатель уровня централизации регуляции сердечного ритма (усл. ед.), ΔX - вариационный размах длительности (разность максимальной и минимальной) кардиоинтервалов (с), характеризующий степень влияния парасимпатического отдела ВНС на сердечный ритм, АМо (амплитуда моды) - количественное выражение Мо (в % от общего количества кардиоинтервалов), отражающее степень влияния симпатического отдела ВНС на сердечный ритм.

Для оценки функции внешнего дыхания производилась компьютерная спирография на диагностическом комплексе «Валента». По результатам анализа использовали показатели: ЖЕЛ - жизненная ёмкость лёгких (л); ОФВ1 - объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (л/с). Процедура спирометрии проводилась в положении стоя. Вышеперечисленные параметры фиксировались как в абсолютных единицах, так и в процентах от соответствующих величин.

Температуру тела (аксиллярную) измеряли в левой подмышечной впадине цифровым медицинским термометром с акустическим сигналом АМДТ-11 (Amrus Enterprises, Ltd, США) при температуре окружающей среды 20-24°C.

Тест индивидуальной минуты (ТИМ), как критерий собственного масштаба времени обследуемого проводили с помощью секундомера. Индивидуальная минута является одним из хронобиологических критериев адаптационных возможностей организма (Н.И. Моисеева, 1999; С.Л. Мельникова, 2002; Э.Б. Арушанян, 2000). Отсчет временных интервалов характеризует состояние человека в целом и поэтому может служить организменным показателем его состояния, а также характеризует адаптацию организма к интеллектуальным и физическим нагрузкам (С.Л. Мельникова, 2003; Л.В. Косяков, Е.С. Буланова, 2003).

Методика диагностики самооценки Ч.Д. Спилбергера (1983) в адаптации Ю.Л. Ханина позволяет с достаточной точностью выявить уровень реактивной тревожности в данный момент, тревожность как состояние (РТ) и уровень личностной тревожности, как устойчивая характеристика человека (ЛТ). Личностная тревожность характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью.

Математическая обработка результатов исследований. Полученные цифровые данные обрабатывали по методу Фишера-Стьюдента (77, 125) с помощью пакета анализа Microsoft Excel 2003, интегратора модульной программы «AtteStat» (И. Гайдашев, 2003). Определяли среднее арифметическое (М), среднеквадратическое отклонение (σ), ошибку среднего арифметического (m), нормированное отклонение (t) – критерий Стьюдента. Различия сравниваемых величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$, при значении минимальной достоверности 95%.

Параметры биоритмов были рассчитаны с помощью компьютерных программ «Cosinor v2.4 for Excel 2000/XP» (С.Н. Шереметьев, 1998-2003), «Косинор групповой» и «Косинор индивидуальный» (А.Б. Немчирев, 2005-2007). В обеих программах реализован математический алгоритм И.П. Емельянова (1976), основой которого служит косинор - анализ, подробно описанный F. Halberg (1969).

При обработке данных оценивали следующие параметры биоритмов:

акрофаза – время, соответствующее максимальному значению показателя;

амплитуда – величина наибольшего отклонения от мезора;

мезор – статистическая середина ритма, при равноудаленных данных совпадающая со средней арифметической;

хронограмма – аппроксимируется синусоидой методом наименьших квадратов. Синусоида изображается точкой, полярные координаты которой амплитуда и акрофаза. Все полученные таким образом точки в декартовых координатах рассматриваются как реализации двумерной случайной величины с гипотетически нормальным законом распределения;

эллипсы ошибок - построение эллипсов рассеивания среднеквадратических ошибок выборочного среднего (наиболее вероятного) значения амплитуды и акрофазы синусоиды, заданных в биполярных координатах и в виде центра эллипса на плоскости, от генерального среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика побочных эффектов при приеме КОК

Основной задачей при выборе КОК является достижение максимального контрацептивного действия при минимальных побочных эффектах. На сегодняшний день создано несколько десятков комбинаций гормональных контрацептивов (В.Н. Серов, С.В. Пауков, 1998). При этом конечный фармакологический эффект каждого препарата зависит от гестагенных, эстрогенных, андрогенных и антиандрогенных свойств, входящих в состав таблеток прогестагенов, а также от количества содержащегося в пилюле этинилэстрадиола. В связи с этим, современные КОК отличаются друг от друга по суммарному биологическому действию на органы-мишени и организм в целом.

Все женщины основной группы с контрацептивной целью принимали препараты КОК, назначенные врачами при обращении в женскую консультацию и находящиеся под наблюдением. На момент проведения исследований давность приема этих препаратов у 49,99% обследованных составляла от

1 до 6-и месяцев, у 35,71% - от 1 до 5 лет, у остальных 14,3% женщин, продолжительность приема препаратов составила от 7 до 12 месяцев.

При изучении структуры потребляемых препаратов КОК установлено, что микродозированные препараты применяли 42,8% женщин. Именно низкодозированные КОК у молодых женщин приводят предпочтительно к гестагензависимым побочным эффектам. В то время, как и от трехфазных КОК, и от монофазного препарата содержащего ципротерон ацетат следует ожидать эстрогензависимых побочных эффектов. Около трети пациенток принимали низкодозированные КОК. Для возрастной категории обследованного контингента эти препараты КОК наиболее предпочтительны.

Данных о распределении фенотипов в популяции нами в доступной литературе не обнаружено. В связи с этим мы провели исследование женских фенотипов с целью изучения их распределения у обследованных пациенток. Так, анализ структуры фенотипов (рис. 1.) показал, что в подавляющем большинстве случаев имели место сбалансированный тип (43,19%) и умеренный перевес эстрогенов (31,82%). Выраженный перевес эстрогенов и умеренный перевес гестагенов имели место у 13,63% и 11,36% соответственно.

Анализ частоты побочных эффектов от приема КОК выявил наличие таковых у 51 (63,46%) обследованных женщин. Таким образом, следует констатировать, что почти 1/3 пациенток использовали препараты КОК не соответствующие фенотипу, что индуцировало появление у них тех или иных побочных эффектов.

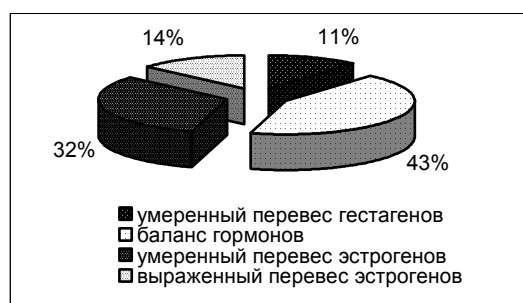


Рис. 1. Структура фенотипов у обследованных женщин

Известно, что гестагены, в большей степени, индуцируют эрготропные (симпатикотонические) проявления, в тоже время эстрогены – трофотропные (парасимпатикотонические). Таким образом, набор симптомов побочных эффектов КОК обусловлен преимущественным активированием дессимиляционных или ассимиляционных процессов, либо напряжение сразу обоих звеньев. Кроме этого, эстрогены являясь нейростероидами, принадлежат к важной группе аутокринно-паракринных факторов, регулирующих функции нервной системы, поэтому их дефицит является причиной психопатологических (эмоциональной лабильности, депрессии, раздражительности, плаксивости и др.) и вегетососудистых (тахикардии, лабильность АД и т.д.).

Изучение доли побочных эффектов (рис. 2.) выявило наличие гестагензависимых в 60,6% случаев, эстрогензависимых - почти в два раза реже (39,4%). Преобладающее количество гестагензависимых побочных эффектов обусловлено достаточно высоким процентом приема микродозированных КОК с гестоденом (активным прогестагеном) у женщин со сбалансированным фенотипом.

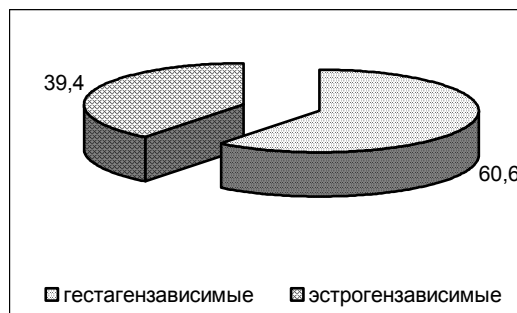


Рис. 2. Наличие побочных эффектов при приеме КОК

Из гестагензависимых побочных эффектов наиболее часто встречались: увеличение массы тела; болезненное нагрубание молочных желез; утомляемость; изменение настроения; повышенный аппетит. В структуре эстрогензависимых побочных эффектов преобладала с доминирующим перевесом головная боль (25,6%). У трети женщин имели место такие побочные эффекты, как тошнота, вздутие живота, раздражительность и апатия. Эстрогензависимые побочные эффекты отмечены у женщин с умеренным перевесом эстрогенов на фоне приема трехфазных КОК и диане-35. Анализ частоты сочетаний побочных эффектов выявил, что в 55,88% случаев имел место до двух симптомов, у остальных 44,12% - от 3 до 9. Максимальное количество побочных эффектов – 9, встречались в 2,94% случаев. Наиболее часто в этой группе (у 14,7%) встречались 4 побочных эффекта.

Таким образом, появление побочных эффектов при приеме КОК обусловлено не соответствием фенотипа пациентки типу используемого препарата. Сами побочные эффекты являются ответной реакцией организма (вегетативной, сосудистой, психо-эмоциональной) на экзогенное поступление синтетических половых стероидов, смещающих гормональный баланс либо в сторону преобладания гестагенов, либо эстрогенов. Подобные проявления можно рассматривать как нарушение адаптационных процессов ряда важных физиологических показателей в организме.

Изменения биоритмологического профиля физиологических показателей, индуцированные побочными эффектами комбинированных оральных контрацептивов

Появление побочных эффектов следует также расценивать как проявление напряжения адаптации и стресса. Степень напряженности адаптации можно охарактеризовать как внутри, так и межсистемными связями и важным аспектом начального периода адаптации является дезинтеграция основных контуров регуляторной системы организма, которая характеризуется нарас-

тающими явлениями десинхроноза, нарушением циркадианных ритмов и снижением адаптационных резервов организма.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что ритмическая организация параметров гемодинамики на фоне побочных эффектов КОК существенно отличаются от таковых у здоровых женщин, не принимающих половых стероидов. Побочные эффекты, индуцированные приемом КОК, приводят к рассогласованию структуры ритмов ССС.

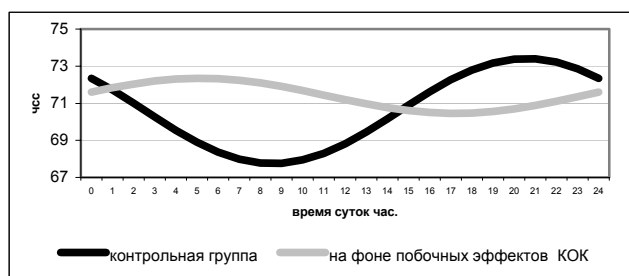


Рис. 3. Хронограммы ЧСС

Так, в течение суток ЧСС приобретает достоверно отличный от контрольной группы (акрофаза 20,58 ч, интервал 18,01 ч – 23,58 ч) циркадианный ритм (рис. 3) с акрофазой 05,19 ч (02,42 ч - 14,55 ч). При этом акрофаза, индуцированного побочными эффектами КОК нового ритма ЧСС, смещается с вечерних (20,58 ч), на ранние утренние часы (05,19 ч), величина мезора ЧСС имеет тенденцию к повышению, а амплитуда ритма имеет достоверное трехкратное снижение величины относительно контрольной группы.

Показатель АДС на фоне побочных эффектов КОК также имеет достоверный циркадианный ритм статистически не различим с аналогичным циркадианным ритмом АДС контрольной группы. Показатель АДД также характеризуется наличием достоверного циркадианного ритма с акрофазой 12,64 ч (03,10 ч – 14,22 ч). Хотя этот ритм статистически не различим с аналогичным ритмом контрольной группы (акрофаза 05,40 ч (01,14 ч – 08,09 ч), тем не менее, на фоне побочных эффектов КОК происходит дрейф акрофазы АДД с утренних часов (05,40 ч в контрольной группе) на дневные (12,64 ч). Анализ амплитуд колебаний показателей АД (табл. 2) выявил, почти двукратное увеличение значения величины в случае с АДД, отсутствие изменений величины в случае с АДС. Среднесуточные величины показателей АД (табл. 1) продемонстрировали достоверное повышение АДС на фоне побочных эффектов КОК, что согласуется с представлениями ряда авторов (И.А. Мануилова, 1993; Б.Я. Барт с соавт., 2001; R. Kleinman, 1990) об увеличении систолического и минутного объема сердца на фоне приема КОК.

Таблица 1.

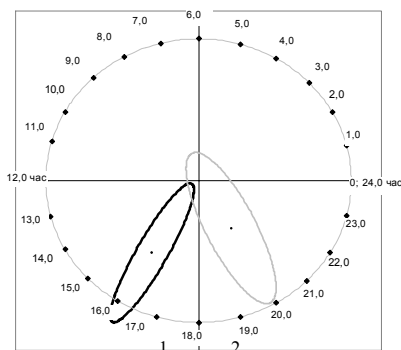
Количественные характеристики показателей циркадианных ритмов АД на фоне побочных эффектов КОК

Пока-	Мезор		Амплитуда	
	На фоне побоч-	Контрольная	На фоне по-	Контрольная

затель	ных эффектов КОК	группа	бочных эффек- тов КОК	группа
АДС	110,4±2,22*	105,46±1,12	2,21 (0,01-8,4)	2,18 (0,25-4,1)
АДД	68,95±1,39	70,09±0,69	3,34* (3,01-6,29)	1,89 (0,61-2,17)

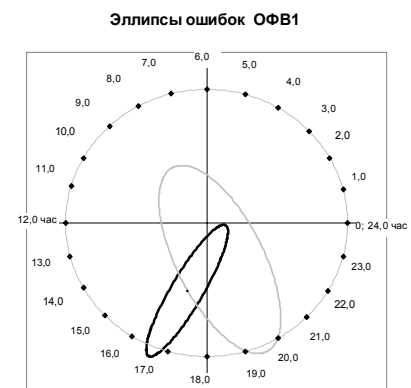
* - различия достоверны ($p < 0,05$)

Таким образом, инверсия циркадианного ритма ЧСС относительно контрольной группы, с резким трехкратным снижением амплитуды, дрейфом акрофазы с вечерних, на ранние утренние часы, появлением тенденции к повышению величины мезора, а также гиперамплитуда ритма АДД свидетельствует о напряжении в системе регуляции данного показателя. Подобные изменения характеристик биоритмов ССС свидетельствуют о напряжении регуляторных механизмов с доминированием эффектов симпатoadреналовой системы. В этом случае КОК оказывают существенное влияние на хронофизиологические параметры ССС и выявленные нами взаимообусловленные изменения параметров циркадиантных ритмов ЧСС, АДС и АДД свидетельствуют о том, что ССС на фоне побочных эффектов КОК, безусловно, находится в состоянии внутреннего десинхроноза.



1 - контрольная группа
2 - на фоне побочных эффектов КОК

Рис. 4 Эллипсы ошибок ЖЕЛ



1 2

Рис. 5. Эллипсы ошибок ОФВ1

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что ритмическая организация параметров внешнего дыхания при наличии побочных эффектов КОК также существенно отличается от таковой у женщин контрольной группы. Так, суточное мониторирование параметров внешнего дыхания на фоне побочных эффектов КОК показало, что временная организация объемных и скоростных показателей характеризуются отсутствием достоверных циркадиантных ритмов ЖЕЛ и ОФВ1 в то время как в контрольной группе аналогичные показатели характеризуются достоверными циркадиантными ритмами

и ЖЕЛ, и ОФВ1. При этом среднесуточные величины объемных и скоростных показателей ФВД на фоне побочных эффектов КОК в сравнении с контрольной группой, достоверно повышены.

Повышение мезоров ЖЕЛ и ОФВ1 на фоне побочных эффектов КОК, тоже обусловлено избыточной симпатической стимуляцией, следствием чего является дилатация бронхиального дерева и увеличение объема и параметров проходимости бронхов, что приводит к статистически достоверному повышению значений мезоров. Как отмечено выше, на фоне повышенной активности симпатoadреналовой системы имеется напряжение и десинхронизация ритмов показателей центральной гемодинамики, что индуцирует функциональную перестройку объемных и скоростных параметров ФВД. В таком поиске оптимального режима функционирования системы и происходит срыв ритмической организации параметров внешнего дыхания, что также следует рассматривать, как выраженный внутренний десинхроноз.

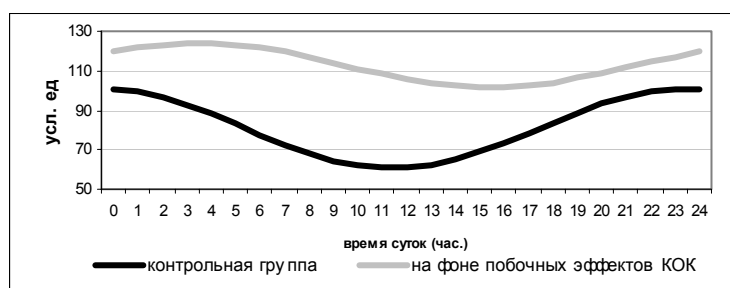


Рис. 6. Хронограммы ИН

Проведенный анализ показателей variability сердечного ритма для оценки соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС у женщин с побочными эффектами КОК свидетельствует об отклонениях в вегетативной регуляции. Полученные в результате суточного мониторинга данные выявили наличие циркадных ритмов у всех анализируемых показателей - ИН, АМо и ΔХ. Сравнительный анализ акрофаз показателей вариационной пульсометрии (рис. 6-8) выявил смещение этого показателя по сравнению с контрольной группой у ΔХ - с утреннего на дневное время, у АМо - с вечерних на ночные часы, а у ИН — на более позднее ночное время.

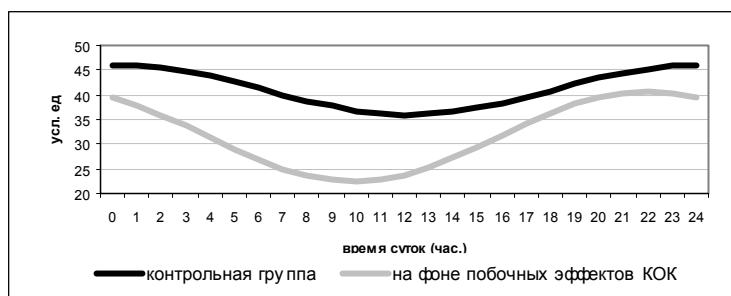


Рис. 7. Хронограммы АМо

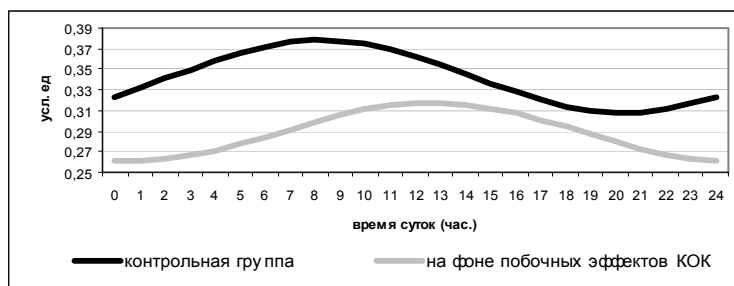


Рис. 8. Хронограммы ΔX

Исследованиями количественных характеристик variability сердечного ритма установлено, что мезоры АМо и ΔX снижаются, а ИН – повышаются. При этом относительная величина амплитуд ритмов характеризуется значительным снижением ИН, повышением АМо и незначительным повышением ΔX . Снижение значения мезора ΔX можно рассматривать, как ослабление активности парасимпатического и усиление активности симпатического отделов. АМо, как величина, отражающая степень влияния симпатического отдела ВНС на сердечный ритм характеризовалась также снижением мезора по сравнению с контрольной группой при этом акрофаза приходилась на вечернее время, а минимум – в утренние часы.

Синхронное снижение и ΔX , и АМо свидетельствует об отсутствии реципрокности взаимодействия двух звеньев ВНС и в совокупности с дрейфом акрофазы АМо является признаком вегетативного дисбаланса.

При этом почти двукратное повышение амплитуды ритма АМо является разновидностью часто встречающихся феноменов перестройки биоритмов при стрессе (К. Aoki et al., 1998) и демонстрирует преобладание функциональной активности симпатического отдела ВНС. Последнее подтверждается также повышением величины мезора ИН, как интегрального показателя уровня централизации регуляции сердечного ритма, что дополнительно указывает на выраженную централизацию вегетативного управления с доминированием симпатического отдела ВНС. Смещение акрофазы ИН в поздние вечерние часы является дополнительным свидетельством наличия дисбаланса вегетативной нервной системы. Подобный рисунок ритмов показателей ВНС на фоне побочных эффектов КОК свидетельствует об отклонении вегетативной регуляции, выражающейся симпатикотонией, и наличием вегетативной дисфункции с признаками функционального напряжения и дезинтеграции вегетативных структур. Налицо состояние функционального напряжения в системе вегетативной регуляции за счет активного вовлечения в приспособительную реакцию "аварийной" симпатoadреналовой системы, и в совокупности с изменениями биоритмологического профиля показателей ВНС это состояние можно расценить как внутренний десинхроноз.

Эти данные согласуются с клинически наблюдаемыми побочными эффектами (депрессия, повышенная утомляемость, лабильность настроения и др.) имевшими место у обследованных женщин, а также с понятием внутреннего десинхроноза. Суть его заключается в рассогласовании по фазе циркадианных ритмов организма, в результате чего возникают различные нарушения

его благополучия, такие как расстройства сна, снижение аппетита, ухудшение самочувствия, настроения, падение работоспособности, невротические расстройства и даже органические заболевания (А.П. Дубров, 1987; Ю.А. Романов, 2000; В.С. Алякринский, 1973; С. И. Степанова, 1983; О.Н. Харкевич, 2001).

Известно, что сбалансированное функционирование структур гипоталамуса и лимбической системы предопределяет состояние здоровья на уровне как психических (сфера эмоций и процессы мышления), так и вегетативных (терморегуляция, аппетит, АД и др.) процессов, а их слаженное взаимодействие обеспечивается рядом нейротрансмиттеров и нейропептидов (Т.Ф. Татрчук, Н.В. Косей, 2003). Дисфункция на уровне ядер гипоталамуса и лимбической системы обуславливает нарушения, индуцирующие клинические вегето-невротические симптомы. Учитывая, что побочные эффекты КОК тоже характеризуются появлением подобных симптомов, то нами на их фоне проведены исследования циркадианных ритмов психо-эмоциональных показателей (продолжительности индивидуальной минуты и тревожности).

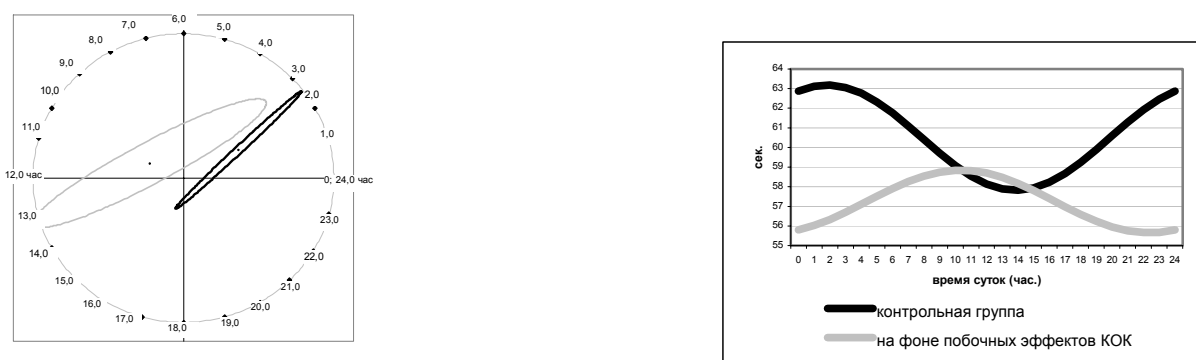


Рис. 9. Эллипсы ошибок и хронограммы ТИМ

Проведенный нами косинор-анализа ТИМ показал (рис. 9), что на фоне побочных эффектов КОК циркадианный ритм продолжительности индивидуальной минуты с акрофазой 10,36 ч (2,83 ч – 13,52 ч), достоверно отличается от циркадианного ритма контрольной группы (акрофаза 01,86 ч (17,05 ч – 02,74 ч). При этом происходит дрейф акрофазы с ночного (в контрольной группе) на дневное время, в связи с чем, суточный ритм ТИМ носит инвертированный вид. Кроме этого, достоверно снижено значение мезора (укорочение индивидуальной минуты, переоценка времени), и почти вдвое снижена амплитуда ритма. Подобные изменения суточной ритмики продолжительности индивидуальной минуты совпадают с ранее описанными изменениями ритмических суточных колебаний кардиореспираторной и вегетативной нервной систем и тоже, несомненно, свидетельствуют о рассогласовании ритма временной организации восприятия времени и даже его «угасании» на фоне побочных эффектов КОК.

Рядом исследований установлено, что низкие величины индивидуальной минуты имеют место у людей с проявлениями напряжения адаптации и, особенно с начальными признаками срыва адаптации, а укорочение индивиду-

альной минуты ведет к нарастанию тревожности (А.А. Алексеев, 2006). В тоже время тревога и тревожность тесно связана со стрессом. Выраженность тревожности зависит от уровня нарушения функционирования нервной и эндокринной систем (Л. В. Львова, 2003; А.А. Алексеев, 2006). Тревожность также как и продолжительность индивидуальной минуты служит интегральным показателем адаптационных способностей организма и по определению Ч.Д. Спилбергера (1983) связано с активацией или возбуждением автономной нервной системы. Анализ ЛТ (показатель устойчивости организма к воздействию стрессогенных факторов) и РТ (маркера уровня стресса в данный момент) у здоровых женщин контрольной группы показал, что фазово-структурные характеристики суточных ритмов тревожности соответствуют представлениям о том, что максимальный уровень физиологических показателей наблюдается в дневной и ранне-вечерний период суток, а минимальный – в ночной. Исследования хроноструктуры ритмов ЛТ и РТ на фоне побочных эффектов КОК свидетельствуют об инверсии синусоид хронограмм относительно контрольной группы, обусловленной дрейфом акрофаз циркадианных ритмов ЛТ и РТ. Параметры ритмов на фоне побочных эффектов КОК были следующими. Для ЛТ: акрофаза 10,77 ч (01,77 ч – 12,76 ч), амплитуда 1,55 (0,08-4,42); в контрольной группе акрофаза 05,36 ч (00,02 ч – 07,94 ч), амплитуда 1,02 (0,25-1,8). Для РТ: акрофаза 16,73 ч (15,36 ч – 02,68 ч), амплитуда 0,56 (0,02-1,64); в контрольной группе акрофаза 00,50 ч (19,76 ч – 02,30 ч), амплитуда 2,34 (0,77-3,9).

Наиболее выражено смещение максимума для РТ (с ночного на дневное время). Наряду с этим были достоверно снижены мезоры и ЛТ, и РТ, а также уменьшилась амплитуда ритма ЛТ и значительно увеличилась амплитуда ритма РТ. Выявленные отклонения ритмики тревожности свидетельствуют о повышении уровня ЛТ и РТ и, как следствие характеризуют повышенный уровень стресса и снижение устойчивости к воздействию стрессорных факторов, что, несомненно, также является проявлением внутреннего десинхронизма на фоне побочных эффектов КОК.

Как отмечалось ранее нормальное функционирование структур гипоталамуса и лимбической системы предопределяет состояние здоровья также и на уровне вегетативных процессов, в частности терморегуляции. Проведенный косинор-анализ показателей аксиллярной температуры на фоне побочных эффектов КОК установили изменения, характеризующиеся реакцией напряжения, которая проявляется инверсией циркадианного ритма, достоверным повышением среднесуточной величины (рис 10) и появлением тенденции к увеличению амплитуды ритма. Полученные нами данные согласуются с представленными в литературе сведениями, в соответствии с которыми установлено, что величина индивидуальной минуты в суточном ритме реципрокна величине температуры тела (Р.Е. Любицкий, 1980).

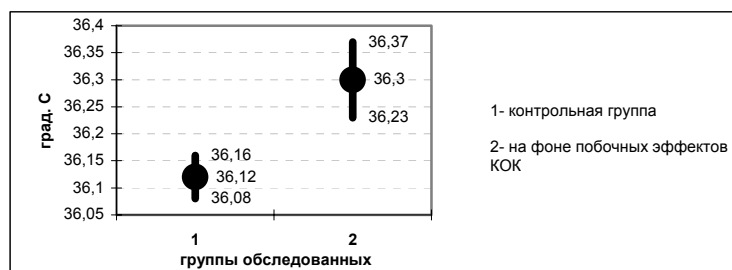


Рис. 10. Мезоры аксиллярной температуры

Установлено, что разрушение биоритмов или изменения их параметров в системе (период, частотные характеристики, мезор, амплитуда и положение акрофаз на оси времени) неизбежно искажают информационные сигналы сопряженным висцеральным системам и органам, их временные кодовые связи с центрами управления и регуляции временной организации функций, что приводит к состоянию десинхроноза в рабочей (исполнительной) части, выражающей конечный результат деятельности биосистемы (Л.Г. Хетагурова, 2006)

Таким образом, в результате хронофизиологических исследований кардиореспираторной и вегетативной нервной систем, психо-эмоциональных показателей и терморегуляции у женщин на фоне побочных эффектов КОК установлено повышение активности симпато-адреналовой системы, наличие симпатикотонии и выраженного функционального напряжения на фоне которых, происходят изменения показателей ритмических колебаний с развитием выраженного внутри- и межсистемного десинхроноза.

Индивидуальный дифференцированный подбор комбинированных оральных контрацептивов

Однако, как бы хорошо не функционировали регуляторные системы организма в условиях хронического стресса, в конце концов, неизбежно наступление их истощения и согласно теории Г. Селье (1946, 1960), об адаптационном синдроме, истощение приходит на смену двум другим предыдущим стадиям — стадии тревоги и стадии резистентности. Патология, возникающая вследствие подобных нарушений регуляции функций систем жизнеобеспечения по определению Г.Н. Крыжановского (2002) индуцируется механизмами временной дисрегуляции в физиологических системах и в целостном живом организме, где десинхроноз временной организации биологической системы является транзиторным проявлением ее дисрегуляции и предшествует дисрегуляционной хронопатологии. В этой связи наличие симптомов побочных эффектов КОК, индуцированных неадекватной дозой и соотношением половых стероидов для каждой конкретной пациентки, следует расценивать как проявление дисрегуляции временной организации жизненно важных систем организма и при отсутствии коррекции этих проявлений могут трансформироваться, в тяжелые и даже фатальные осложнения. Побочные эффекты или реакции, возникающие при приеме КОК, могут быть ранними и поздними (М.М. Шехтман, 1999). Ранние реакции наблюдаются в течение первых трех

месяцев применения препаратов и выражаются в тошноте, головокружении, нарушениях углеводного и липидного обменов. В эти же сроки повышается риск развития тромбоза и эмболии легочной артерии. В дальнейшем приеме КОК могут сопутствовать головная боль, утомляемость, раздражительность, депрессия. К поздним осложнениям относятся гипертония, инфаркт миокарда, желчно-каменная болезнь, кровоизлияния в мозг, нарушения зрения на фоне развития ДВС-синдрома. Ряд побочных реакций может прогрессировать во время приема препаратов: головная боль, увеличение массы тела, хлоазма, гирсутизм, алопеция, гипертония. Побочные реакции и осложнения при приеме КОК связаны в основном с нарушением эстроген-прогестеронового баланса, обусловленного несоответствием компонентного и дозового состава синтетических половых стероидов, входящих в состав тех или иных КОК, потребностям организма, гормональному балансу т.е. фенотипу.

Для нивелирования побочных эффектов КОК, нормализации физиологических функций организма и улучшения качества жизни пациенток нами проводился дифференцированный подбор оральных контрацептивов, содержащих эстроген-гестагенные комбинации с учетом фенотипических особенностей для каждой женщины индивидуально и дифференцированно.

Выбор препарата определяли с учетом индивидуального гормонального статуса женщины на основании определения фенотипа (И.Л. Асецкая и соавт., 1997; G.K. Döring, 1970; J. Krause et. al., 1970; G. Heinen, 1970). При этом руководствовались принципом комплементарности, который заключается в том, что пациенткам с преобладанием одного вида гормонов (эстрогенов или гестагенов/андрогенов) назначали препараты, суммарное биологическое действие которых характеризуется перевесом противоположного компонента, а женщинам со сбалансированным фенотипом – препараты с «уравновешенным» биологическим действием стероидов. Таким образом, индивидуальный и дифференцированный подбор КОК с учетом фенотипов у обследованных женщин проводили до исчезновения побочных эффектов, при этом все пациентки отмечали улучшение качества жизни за счет всех компонентов: купировались симптомы всех побочных эффектов; значительно улучшался психоэмоциональный статус; повышались активность и работоспособность.

Учитывая, что дифференцированный подбор КОК оказал положительный клинический эффект нами были изучены хронофизиологические эффекты этого метода.

Динамика паттерна циркадианных ритмов физиологических показателей при дифференцированном подборе КОК

Результатом воздействия дифференцированного подбора КОК является синхронизация ритмов показателей центральной гемодинамики. Так, на дифференцированном подборе динамика параметров этих ритмов характеризуется восстановлением циркадианного ритма ЧСС, с характеристиками аналогичными исходному ритму (рис. 11), с возвратом акрофазы с утренних (на побочных эффектах КОК) на вечерние часы (как в контрольной группе), а

также адаптивному повешению амплитуды ритма и наличию тенденции к нормализации мезора.

Кроме этого, восстанавливаются взаимные фазовые параметры ритмов АДС и АДД свидетельствующие об их согласовании, при этом асинхронный характер ритмов систолического и диастолического АД, имевший место на фоне побочных эффектов КОК, сменяется, на периодичный. Подобные изменения свидетельствуют о хронокорректирующем характере метода дифференцированного подбора КОК на структуру ритмов ССС.

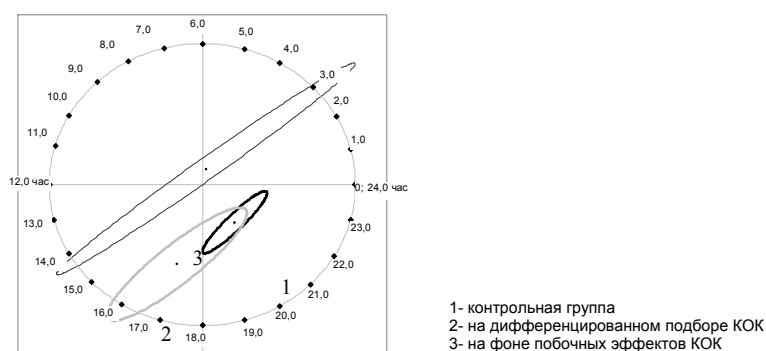


Рис. 11. Эллипсы ошибок ЧСС

Анализ суточного мониторинга параметров внешнего дыхания на дифференцированном подборе КОК продемонстрировал наличие явного хронокорректирующего эффекта, выражающегося в восстановлении циркадианных ритмов объемных и скоростных показателей, нарушенных в условиях побочных эффектов КОК. При этом фазовые характеристики циркадианных ритмов ФВД (рис. 12-13) показали полную синхронизацию как в отношении времени суток, так в рамках разных параметров внутри каждой группы обследованных, а также между собой в разных группах.

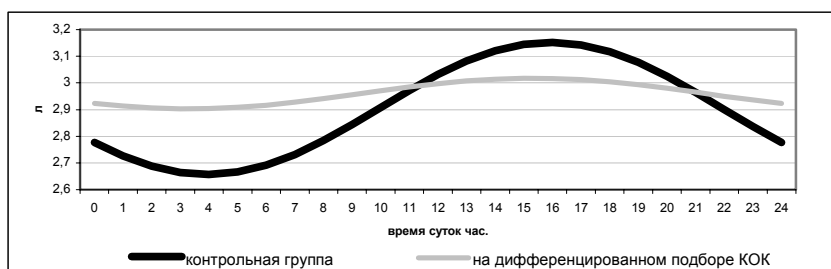


Рис. 12. Хронограммы ЖЕЛ

Параметры циркадианных ритмов ФВД, полученные нами в контрольной группе и группе женщин на дифференцированном подборе КОК, полностью согласуются с представлениями о связи циркадианных изменений проходимости бронхиального дерева с адреналином в сыворотке крови (E. Gilbert et al., 1996). При анализе мезоров параметров ФВД в группе женщин на дифференцированном подборе КОК констатировано достоверное снижение показателя

теля ЖЕЛ нормализация величины ОФВ1. Снижение среднесуточных величин показателей ФВД на дифференцированном подборе КОК, обусловлено нивелированием стрессорного воздействия и снижением напряжения симпатoadреналовой системы, что привело к восстановлению суточной ритмики ЖЕЛ и ОФВ1 и возвращению этих параметров к значениям, близким к исходным. Консолидированная реакция хронобиологических параметров ЖЕЛ и ОФВ1, констатированная нами в ходе проведения исследований, соответствует литературным данным о высокой синхронизации показателей внешнего дыхания (Г.Б. Федосеев, 1995).

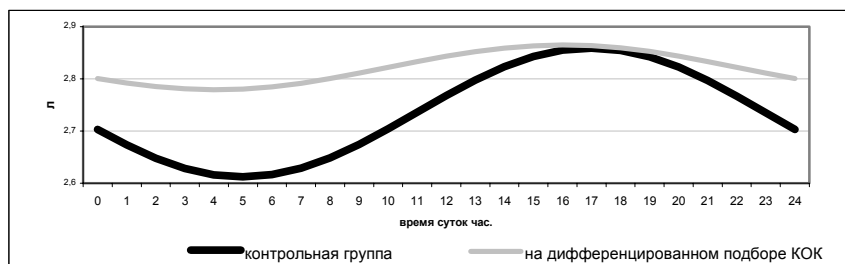


Рис. 13. Хронограммы ОФВ1

Таким образом, метод дифференцированного подбора КОК у женщин с побочными эффектами на прием эстроген-гестагенных пилюль продемонстрировал хронокорректирующий эффект на ритмическую организацию кардиореспираторной системы, проявляющийся в снижении активности симпатoadреналовой системы и купировании внутреннего десинхроноза.

На дифференцированном подборе КОК произошли существенные изменения и в хроноструктуре показателей ВНС. Анализ ритма ИН показал статистически достоверное снижение мезора, что является одним из свидетельств купирования внутрисистемного десинхроноза, инициированного побочными эффектами КОК, и нивелирования напряжения регуляторных механизмов сердечного ритма, маркером которого является ИН, одновременно имеет место тенденция к нормализации величины амплитуды ритма. Ритм АМо, как показатель активности симпатического тонуса продемонстрировал нормализацию значения амплитуды, и достоверное снижение мезора по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Анализ параметров показателей ΔX (табл. 3), отражающих динамику парасимпатического тонуса, показал наиболее выраженные изменения. Так, дифференцированный подбор КОК фактически нормализовал показатель акрофазы, вернув его к исходному уровню, с одновременным достоверным ростом и мезора, и амплитуды циркадианного ритма ΔX .

Таблица 2.

Количественные характеристики циркадиантных ритмов АМо

Показатель	Контрольная группа	На дифференцированном подборе КОК
------------	--------------------	-----------------------------------

Акрофаза	0,22 (19,85-01,72)	17,57 (14,48-24,00)
Мезор	41,06±2,02	30,48±1,45*
Амплитуда	5,08	4,73

* - различия достоверны относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

Таблица 3.

Количественные характеристики циркадианных ритмов ΔX

Показатель	Контрольная группа	На дифференцированном подборе КОК
Акрофаза	08,28 (04,91-13,24)	04,68 ч (02,29– 11,26)
Мезор	0,34±0,02	0,39±0,02*
Амплитуда	0,035	0,078*

* - различия достоверны относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

Паттерн ритмов ВНС на дифференцированном подборе КОК свидетельствует о явном повышении базисного уровня вагусных влияний и увеличении тонуса парасимпатического отдела. Снижение симпатических влияний и повышение уровня вагусных воздействий является фактором выхода организма из внутрисистемного десинхроноза, на фоне которого имеет место снижение ИН как проявление нивелирования напряжения регуляторных механизмов сердечного ритма.

На наш взгляд, положительное хронокорректирующее влияние дифференцированного подбора КОК обусловлено, во-первых, коррекцией гормонального баланса в соответствии фенотипу и ликвидацией гормонального дисбаланса от влияния неадекватных доз и соотношений эстрогенов/гестагенов на организм. И, во-вторых, синхронизацией тонуса и реактивности отделов ВНС. Результат - снятие напряжения деятельности многих нейрогуморальных и гормональных механизмов регуляции, которое ведет к перестройке функционирования всех физиологических систем и оптимизация возможностей адаптации. В конечном счете, нивелирование реакции напряжения и позволило организму найти оптимальный выход через специализированную реакцию адаптации, сопровождающуюся интенсивным использованием стратегических адаптивных резервов – кортикостероидных гормонов (либо повышением чувствительности к ним тканей) и, в особенности, преобладание парасимпатического типа регуляции, направленного на подавление процессов диссимиляции, сохранение и возобновление запасов энергии в организме, т.е. трофотропию.

Адаптивные реакции временной организации циркадианных ритмов температуры тела и психо-эмоциональных показателей на дифференцированном подборе КОК также продемонстрировали хроностабилизирующий эффект, характеризующийся стабилизацией ритма аксиллярной температуры со снижением величины среднесуточных колебаний, что также свидетельствует о превалирующей активности вагусного звена ВНС и усилении трофотропных,

ассимиляционных процессов. Наряду с этим в ритме ТИМ отмечен значительный рост амплитуды, нормализация мезора на фоне значительного повышения по сравнению с группой женщин, имевших побочные эффекты КОК, свидетельствуют о снижении напряжения и нарастании уровня адаптационных возможностей на дифференцированном подборе КОК.

Как уже отмечалось ранее, дифференцированный подбор КОК у женщин приводит к купированию множества побочных эффектов, обусловленных неадекватными дозами и соотношением половых стероидов, в том или ином препарате, которые назначаются без учета фенотипических особенностей. Это, в свою очередь, избавляет пациенток от симптомов побочных эффектов - субъективных составляющих тревожности. Результатом влияния дифференцированного подбора КОК на параметры циркадианных ритмов тревожности явилось повышение величин амплитуды и мезора ЛТ, что свидетельствует о повышении устойчивости организма к воздействию стрессогенных факторов. При этом динамика циркадианного ритма РТ характеризуется нормализацией фазовых характеристик с возвращением акрофазы на поздние вечерние часы, ростом величин мезора и амплитуды, что свидетельствует о снижении в организме уровня стресса. Таким образом, дифференцированный подбор КОК, в части влияния на тревожность, приводит к снижению уровня стресса и повышению устойчивости к воздействию стрессорных факторов, что также свидетельствует о хроностабилизирующем эффекте этого метода.

Проведенные нами комплексные физиолого-клинические исследования динамики адаптивных реакций выявили определенные закономерности в характере хроноструктуры циркадианных ритмов кардиореспираторной и вегетативной нервной систем, терморегуляции и психо-эмоциональных показателей на фоне побочных эффектов КОК и при дифференцированном подборе этих препаратов. Эти исследования позволили вскрыть дополнительные механизмы взаимосвязи хронофизиологических изменений и клинических проявлений, индуцированных побочными эффектами КОК, а также выявить механизмы реализации адаптивных реакций на уровне важнейших физиологических систем. Данные наблюдения стали основой для обоснования и клинического использования метода индивидуального дифференцированного подбора КОК с позиций хроноструктуры циркадианных ритмов. Анализ результатов клинического использования метода дифференцированного подбора комбинированных оральных контрацептивов, с позиций хронофизиологии вскрыл сущность одного из аспектов лечебного эффекта этого метода и позволил обосновать перспективу возможных осложнений при нарушении принципов его реализации в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. В структуре фенотипов в подавляющем большинстве случаев имели место сбалансированный тип (43,19%) и умеренный перевес эстрогенов (31,82%). Выраженный перевес эстрогенов и умеренный перевес гестагенов имели место у 13,63% и 11,36% соответственно.

Изучение доли побочных эффектов выявило наличие гестагензависимых в 60,6% случаев, эстрогензависимых - в 39,4%. Преобладающее количество гестагензависимых побочных эффектов обусловлено достаточно высоким процентом приема микродозированных КОК у женщин со сбалансированным фенотипом.

2. Побочные эффекты, индуцированные приемом КОК, приводят к рассогласованию структуры ритмов ССС что проявляется: появлением инвертированного (асинфазного) циркадианного ритма ЧСС с трехкратным снижением его амплитуды и дрейфом акрофазы с вечерних на утренние часы; достоверным повышением мезора АДС; дрейфом акрофазы с утренних - на дневные часы и двукратным повышением амплитуды ритма АДД. Фазовые характеристики взаимосвязи параметров ритмов АДС и АДД меняются с реципрокного на синхронный.

3. На фоне побочных эффектов КОК система внешнего дыхания характеризуется отсутствием достоверных циркадианных ритмов показателей ЖЕЛ и ОФВ₁ и достоверным увеличением их среднесуточных величин (мезоров).

4. Паттерн ритмов показателей ВНС на фоне побочных эффектов КОК свидетельствует об отклонении вегетативной регуляции, выражающейся в наличие дисбаланса вегетативной нервной системы с доминированием симпатического отдела.

Суточный ритм температуры тела характеризуется реакцией напряжения, проявляющейся достоверным повышением мезора и дрейфом акрофазы с вечерних часов, на ночные.

5. Изменения циркадианных ритмов психо-эмоциональных показателей на фоне побочных эффектов КОК свидетельствуют о рассогласовании ритма временной организации восприятия времени и его «угасании», а показатели тревожности характеризуют повышенный уровень стресса и снижение устойчивости к воздействию стрессорных факторов.

6. На фоне индивидуального и дифференцированного подбора КОК все пациентки отмечали улучшение качества жизни за счет всех компонентов: купировались симптомы всех побочных эффектов; значительно улучшался психо-эмоциональный статус; повышались активность и работоспособность.

7. Метод дифференцированного подбора КОК у женщин с побочными эффектами на прием эстроген-гестагенных пилюль продемонстрировал хронокорректирующий эффект на ритмическую организацию кардиореспираторной системы, а так же снижение симпатических влияний и повышение уровня вагусных воздействий на параметры циркадианных ритмов ВНС.

8. Дифференцированный подбор КОК индуцирует стабилизацию ритма аксиллярной температуры со снижением величины среднесуточных колебаний, а в части влияния на тревожность, приводит к снижению уровня стресса

и повышению устойчивости к воздействию стрессорных факторов, что детерминировано превалирующей активностью вагусного звена ВНС и усилением трофотропных, ассимиляционных процессов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении комбинированных оральных контрацептивов для профилактики побочных эффектов и осложнений необходимо определять фенотип пациентки.

2. Для объективной оценки физиологического состояния организма женщины на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов рекомендуется хронобиологическое исследование функционального состояния кардиореспираторной и вегетативной нервной систем, терморегуляции и психоэмоциональных показателей с определением биологических ритмов исследуемых функций.

3. Полученные данные могут быть использованы при разработке объективных критериев физиологического состояния организма и применены для оценки прогноза сохранения репродуктивного здоровья женщины.

4. Выраженная эффективность метода индивидуального подбора КОК дает основание для его повсеместного использования в практическом здравоохранении. Дифференцированный подбор КОК с учетом стероидзависимых клинических симптомов рекомендуется широко применять в случаях появления побочных эффектов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Индивидуальный дифференцированный подбор гормональных контрацептивов в условиях специализированного приема в окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска //Материалы международного научного симпозиума "Югра-эмбрио". - Ханты-Мансийск, 2004. - С. 330-335. (Соавт.: Болтович А.В.)

2. Контрацепция. Медицинские и социальные аспекты // Сборник научных трудов, посвященный 10-летию Ханты-Мансийского государственного медицинского института. – Ханты-Мансийск, 2004. - С. 60-66. (Соавт.: Болтович А.В., Баклаева Н.Б.)

3. Контрацепция. Медицинские и социальные аспекты // Материалы международной научно-практической конференции "Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера". - Ханты-Мансийск, 2005. - С. 44-56. (Соавт.: Баклаева Н.Б., Болтович А.В.)

4. Фенотипические особенности женщин репродуктивного возраста // Сборник научных трудов, посвященный 10-летию Ханты-Мансийского государственного медицинского института. – Ханты-Мансийск, 2004. - С. 70-75. (Соавт.: Болтович А.В., Кураева К.В.)

5. Биоритмологические показатели состояния вегетативного баланса на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов у здоровых женщин в условиях Среднего Приобья // Научный вестник Ханты-Мансийского

государственного медицинского института. – 2006. - №1. С. 117-119. (Соавт.: Болтович А.В., Соловьев С.В., Рагозин О.Н.)

6. Состояние биоритмологических показателей вегетативного баланса у здоровых женщин на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов // Научный вестник Ханты-Мансийского государственного медицинского института. – 2006. - №2. С. 20-22. (Соавт.: Болтович А.В., Соловьев С.В., Рагозин О.Н.)

7. Хроноструктура физиологических систем организма в различные фазы овариально-менструального цикла у здоровых женщин репродуктивного возраста в условиях Среднего Приобья // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - Приложение. 13 Международный конгресс по приполярной медицине. - Книга 2. – 2006. С. 29-30. (Соавт.: Болтович А.В., Соловьев С.В., Рагозин О.Н.)

Список сокращений

t°C	- аксиллярная температура
ΔX	- вариационный размах длительности кардиоинтервалов
АДД	- диастолическое артериальное давление
АДС	- систолическое артериальное давление
АМо	- амплитуда моды
ВНС	- вегетативная нервная система
E ₂	- эстрадиол
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ИН	- индекс напряжения регуляторных систем
ИППП	- инфекции, передаваемые половым путем
КИГ	- кардиоинтервалограмма
КОК	- комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
ЛТТС	- личностная тревожность в тест Спилбергера
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПРЛ	- пролактин
РТТС	- реактивная тревожность в тесте Спилбергера
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТИМ	- тест индивидуальной минуты
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФСГ	- фолликулостимулирующий гормон
ЧСС	- частота сердечных сокращений

Оригинал-макет подготовлен
в издательском центре ХМГМИ
в авторской редакции

Подписано в печать 18.10.2007.
Формат 60x84/16
Бумага Xerox PerfectPrint. Гарнитура Times New Roman.
Печать Nashuatec REX ROTARY 1330
Усл. п. л. 1,8. Уч.-изд. л. 1,45. Тираж 100 экз.

Издательский центр
Ханты - Мансийского государственного медицинского института.
Ханты - Мансийский автономный округ, Тюменская область,
628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Рознина, 73. т./ф (34671) 2-45-88
E-mail: hmgmi2006@mail.ru