



# КОНТРАЦЕПЦИЯ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

О.Р. Григорян<sup>1</sup>, Е.Э. Гродницкая<sup>2</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

<sup>2</sup> Центр планирования семьи и репродукции Департамента Здравоохранения Москвы (гл. врач — д.м.н. М.А. Курцер)

Актуальность контрацепции у женщин с сахарным диабетом (СД) в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе обусловлена широкой распространенностью данного заболевания, а также достижениями в диабетологии, позволившими максимально отдалить сроки появления и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений, тем самым увеличивая продолжительность детородного периода у женщин с нарушениями углеводного обмена. Беременность у больных данной категории связана с высоким риском развития осложнений, характерных и для женщин без нарушений углеводного обмена, и прогрессированием необратимых микро- и макрососудистых осложнений [1—3].

Несмотря на снижение фертильности в старшем возрасте, случаи рождения детей у женщин старше 36 лет нередки. По статистике стран Западной Европы, 30% женщин в возрасте 45—54 лет имеют регулярный менструальный цикл и способны к зачатию. Фертильность женщин с СД при компенсации и субкомпенсации углеводного обмена не отличается от таковой у их сверстниц без СД [1, 4]. Согласно рекомендациям ВОЗ, контрацепция необходима женщинам и после наступления менопаузы в течение одного года [5].

Предупредить беременность у женщин с СД в данном возрастном периоде можно с помощью различных методов контрацепции. Однако влияние контрацептивов на углеводный и жировой обмен или систему гемостаза могут ограничивать их выбор [1, 4, 6].

Целью данной работы стала оценка влияния современных контрацептивных средств на углеводный и жировой обмен у пациенток с СД 1 и 2 типа.

## Материалы и методы

Эффективность различных методов контрацепции оценивалась на основании данных анкетирования 1000 больных СД (480 СД 1 типа и 520 женщин с СД 2 типа), проживающих в Москве и обратившихся в клинику. Анкета разработана сотрудниками ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий.

В открытое проспективное нерандомизированное исследование, проведенное за период 2002—2006 гг. в клинике ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий были включены 434 женщины в возрасте от 36 до 52 лет с нарушениями углеводного обмена, которые дали согласие на участие. Позднего репродуктивного периода достигли 223 (51,4%) пациентки (38,3±2,2 года), перименопаузы — 211 (48,6%) (47,3±3,8 года). СД 1 типа страдали 225 (51,8%) женщин, из них 120 (53,3%) были в позднем репродуктивном периоде и 105 (46,7%) — в перименопаузе. СД 2 типа был верифицирован у 209 (48,2%) женщин, в том числе у 103 (49,3%), находящихся в позднем репродуктивном периоде, и у 106 (50,7%) в перименопаузе. В данной группе больных СД проведен анализ эффективности методов контрацепции и частоты развития побочных реакций. Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование проводилось исходно и через 3, 6, 9 и 12 мес.

В исследование не включали пациенток с СД 1 и 2 типа в состоянии декомпенсации, кетоацидоза, при повышенном уровне креатинина и мочевины в крови, перенесших инфаркт миокарда и/или тромбоз эмболию, с узловатой формой фиброзно-кистозной мастопатии, с онкологическим заболеванием на момент включения в исследование, а также пациенток, у которых отсутствовали навыки самоконтроля.

А. Поздний репродуктивный период      Б. Перименопауза

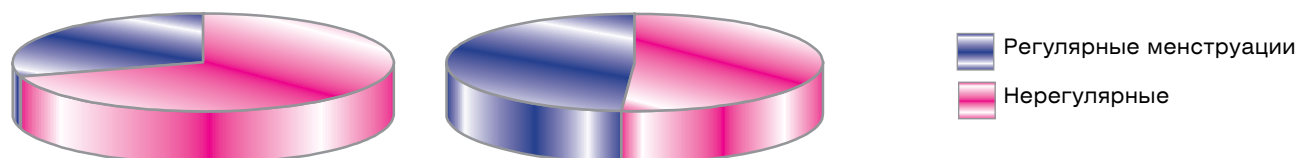


Рисунок 1. Частота нарушений менструального цикла у женщин с СД

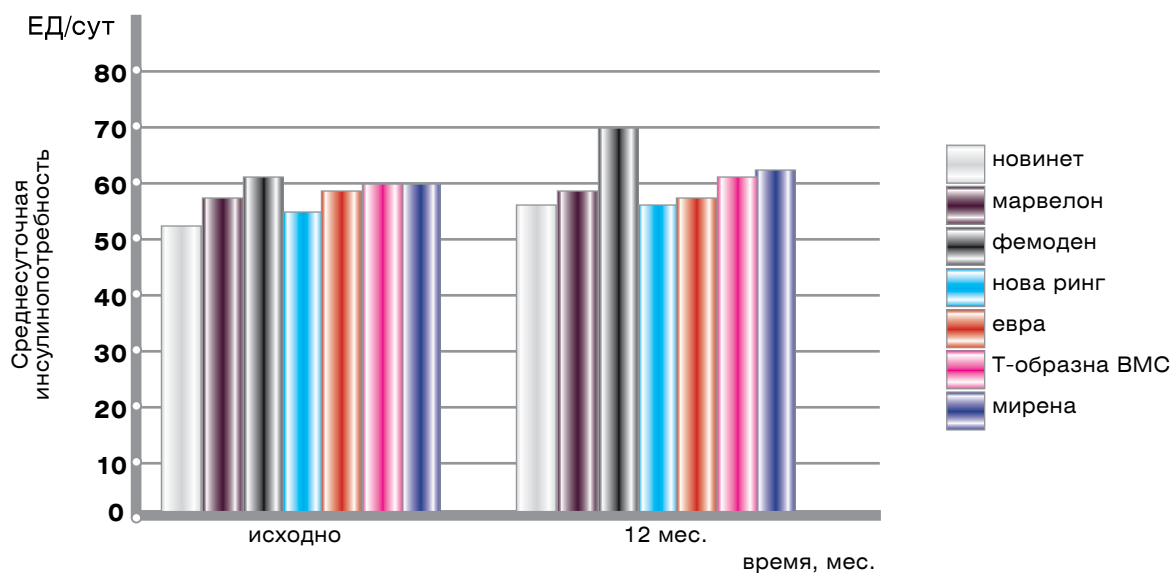


Рисунок 2. Динамика среднесуточной инсулинопотребности у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода на фоне различных методов контрацепции.

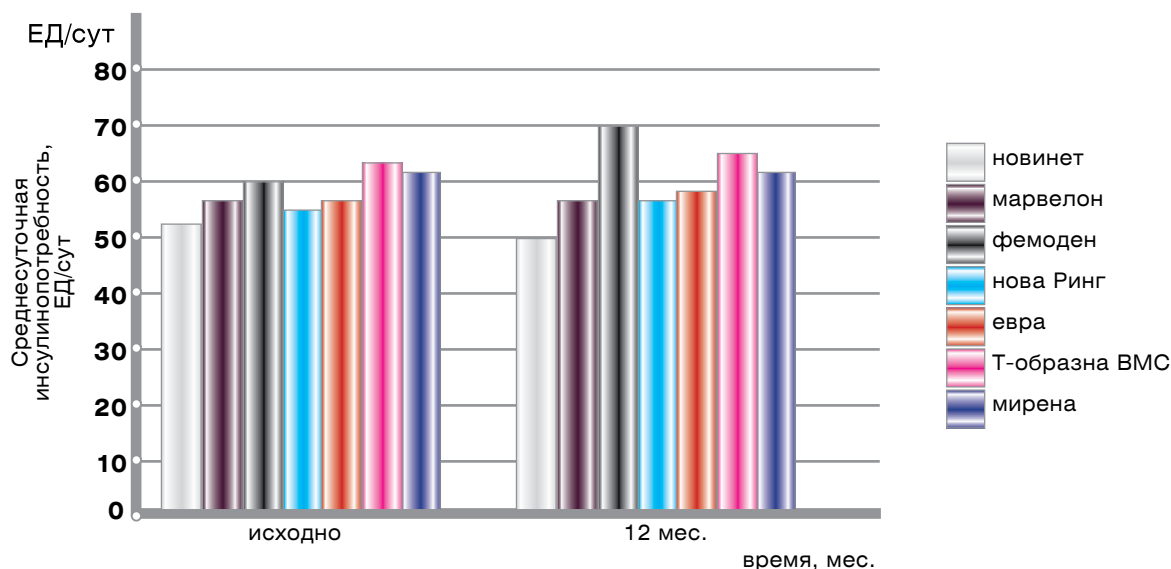


Рисунок 3. Динамика среднесуточной инсулинопотребности у женщин с СД 1 типа периода перименопаузы на фоне различных методов контрацепции.

С целью контрацепции у 434 женщин использовали следующие препараты:

1. Новинет (20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела), Gedeon Richter (Венгрия);
2. Марвелон (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела), Organon (Нидерланды);
3. Фемоден (30 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена), Schering (Германия);
4. Т-образное, медьсодержащее ВМС (Т-Cu-380), Leiras (Финляндия);
5. Левоноргестрел-релизинг ВМС «Мирена» (20 мкг левоноргестрела/сутки), Schering (Германия);
6. Вагинальное контрацептивное кольцо «Но-

ва-Ринг» (15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела), Organon (Нидерланды);

7. Трансдермальный контрацептивный пластырь «Евра» (20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг норэлгестромина), Janssen-Cilag (Бельгия).

Клиническое обследование включало сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр. Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле (G. Bray, 1998).

Все лабораторные исследования выполнены в лабораториях клинической биохимии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (рук. — А.В. Ильин), гормо-



Таблица 1. Использование методов контрацепции обследованными пациентками с сахарным диабетом (СД)

Методы контрацепции	СД 1 типа		СД 2 типа	
	перименопауза (n= 193)	поздний репродуктивный период (n= 287)	перименопауза (n= 207)	поздний репродуктивный период (n= 313)
<b>Традиционные:</b>	87 (45,1%)	91 (31,7%)	113 (54,6%)	159 (50,8%)
прерванный половой акт	42 (48,3%)	40 (43,9%)	66 (58,4%)	47 (29,5%)
кондом	32 (36,8%)	39 (42,8%)	29 (25,7%)	89 (56,0%)
календарный метод	6 (6,9%)	4 (4,4%)	5 (4,4%)	11 (6,9%)
спермициды	7 (8,0%)	8 (8,8%)	13 (11,5%)	12 (7,5%)
<b>Современные:</b>	14 (7,2%)	143 (49,8%)	4 (1,9%)	135 (43,1%)
КОК	2 (14,3%)	86 (60,1%)	1 (25%)	64 (47,4%)
ВМС	12 (85,7%)	57 (39,9%)	3 (75%)	71 (52,6%)
<b>Хирургическая стерилизация</b>	21 (10,9%)	29 (10,1%)	0	0
<b>Не применялись</b>	71 (36,8%)	24 (8,4%)	90 (43,5%)	19 (6,1%)

Примечание:

КОК — комбинированные пероральные контрацептивы;

ВМС — внутриматочное средство.

нального анализа ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (рук. — проф. Н.П. Гончаров) и ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (кафедра факультетской хирургии РГМУ, зав. — акад. РАН и РАМН В.С. Савельев).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) определяли методом жидкостной хроматографии под давлением (нормальный уровень 4,5—6,2%) на аппарате D-10, BIO-RAD.

Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли иммуноферментными методами на аппарате Hitachi 912. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Женщины всех обследуемых групп были сопоставимы по уровню систолического и диастолического артериального давления.

Оценку коагуляционного гемостаза проводили на основании времени свертывания крови по Ли-Уайту в несилеконированной и силеконированной пробирках; определяли индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ); количество факторов VII и VIII; протромбиновый индекс; количество фибриногена в плазме крови (хронометрическим методом); тромбиновое время; прогрессивную активность антитромбина III.

Ультразвуковое исследование органов мало-

го таза проводили в отделении функциональной диагностики ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (зав. — д.м.н., проф. В.Я. Игнатков) методом эхосонографии на аппарате Sonos 5500 фирмы Philips с использованием конвексного датчика с переменной частотой 2—6 МГц и интравагинального датчика с переменной частотой 4—7 МГц.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.5, 6.0 (StatSoft Inc., 1999, 2004). Количественные показатели представляли в виде  $M \pm$ . Метод ранговой корреляции Спирмена применяли для изучения взаимосвязи между количественными показателями. Сравнение количественных показателей в разных группах осуществляли при помощи критерия Крускала—Уоллиса (для 3 групп и более) и критерия Манна—Уитни (для 2 групп). Изменения количественных показателей в разные сроки лечения оценивали при помощи критерия Фридмана (для 3 временных точек и более) или при помощи парного критерия Вилкоксона (для 2 временных точек). В случае выявления статистически значимых различий множественное сравнение проводили с использованием критерия Ньюмена—Кейлса. Сравнение качественных показателей осуществляли при помощи критерия 2. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Применение контрацептивных средств у женщин с СД

У больных СД в перименопаузе была выявлена крайне низкая частота использования современных высокоэффективных методов контрацепции на фоне относительно широкой распространенности малоэффективных методов (табл. 1) [7]. Использование традиционных малоэффективных методов предупреждения беременности у женщин с СД 1 типа в период перименопаузы продемонстрировало их низкую контрацептивную надежность. Так, при использовании прерванного полового акта из 195 женщин маточная беременность наступила у 18 (9,2%) из 26 пациенток, использующих календарный метод — у 13 (50%).

По результатам клинико-лабораторного обследования с целью оценки возможности использования современных контрацептивных средств из 178 женщин с СД 1 типа использование высокоэффективных методов контрацепции было абсолютно возможным у 72 (40,4%) и относительно возможным у 39 (21,9%), что подтверждается данными Е.А. Межевитиновой [1].

Анализ распространенности нарушений менструального цикла у женщин с СД позволил выявить, что в течение года, предшествующего началу исследования, у 70% пациенток с СД, находящихся в позднем репродуктивном периоде, отмечались регулярные менструации; у 30% — нарушения менструального цикла. У 49% женщин с СД в перименопаузе имелись нарушения менструального цикла по типу олигоменореи. Среди пациенток с СД, находящихся в позднем репродуктивном периоде, постоянный половой партнер имелся у 65%, среди пациенток в перименопаузе — у 77%. Соответственно именно эти женщины в наибольшей степени нуждались в надежной контрацепции.

### Влияние контрацептивных средств на углеводный обмен

Общезвестно, что КОК могут вызывать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, обуславливая состояние инсулинорезистентности и приводя к увеличению потребности в пероральных сахаропонижающих препаратах и препаратах инсулина.

Анализ уровня HbA<sub>1c</sub> при использовании КОК и ВМС у пациенток с СД 1 типа не позволил выявить статистически значимых различий по этому показателю как перед назначением, так и через 12 мес применения указанных контрацептивных средств. Только у женщин, принимавших фемоден, было выявлено статистически значимое увеличение потребности в инсулине на фоне стабильного ИМТ. У остальных пациенток изменения уровня HbA<sub>1c</sub> статистически значимо не различались.

Статистически значимые изменения уровня HbA<sub>1c</sub> по сравнению с исходными у женщин с

СД 2 типа, находящихся как в позднем репродуктивном периоде, так и в перименопаузе, были отмечены через 12 мес лишь в подгруппе пациенток, принимавших фемоден. При этом 2 (1,9%) женщины, принимавшие фемоден, были переведены на препараты инсулина в связи с декомпенсацией основного заболевания; среднесуточная потребность в инсулине составила  $36,4 \pm 4,8$  ед./сут.

Среди женщин с СД 2 типа в перименопаузе в подгруппе пациенток, принимавших фемоден, статистически значимое повышение уровня HbA<sub>1c</sub> на 5,4% по сравнению с исходным было отмечено уже через 9 мес приема препарата и на 6,8% — через 12 мес контрацепции. Через 12 мес исследования одна (0,94%) женщина, принимавшая фемоден, в связи с декомпенсацией СД была переведена на препараты инсулина, среднесуточная потребность которого составила  $39,5 \pm 4,8$  ед./сут. Таким образом, современные контрацептивные средства, содержащие 20–30 мкг этинилэстрадиола, не оказывают негативного влияния на углеводный обмен у женщин с СД. Эффект, наблюдаемый при применении фемодена, обусловлен различием гестагенных компонентов в КОК.

### Влияние контрацептивных средств на липидный обмен

При анализе состава липидных фракций у 144 (64%) женщин с СД 1 типа и у 171 (81,8%) пациентки с СД 2 типа была выявлена гиперлипидемия IIa типа (уровень ОХС составил в среднем  $7,01 \pm 1,86$  и  $7,47 \pm 1,93$  ммоль/л соответственно). У женщин с СД 1 типа была выявлена положительная корреляция между длительностью заболевания и уровнем ОХС в сыворотке крови ( $r_{s1}=0,46$ ,  $p < 0,05$ ,  $r_{s2}=0,48$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно. В группе женщин с СД 2 типа также была выявлена прямая корреляция между длительностью СД и уровнем ОХС ( $r_{s}=0,48$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная корреляция между уровнями HbA<sub>1c</sub> и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ( $r_{s}=-0,49$ ,  $p < 0,05$ ). Последующий анализ показателей липидного обмена позволил выявить положительную корреляцию между уровнями ОХС и HbA<sub>1c</sub>, а также между уровнями ХС ЛПНП и HbA<sub>1c</sub>.

Результаты сравнительного анализа влияния различных контрацептивных средств на показатели липидного обмена в различные возрастные периоды у женщин с СД представлены в табл. 2. При приеме препарата новинет в группе женщин с СД 1 типа, находящихся в позднем репродуктивном периоде, уже через 6 мес контрацепции отмечалось статистически значимое повышение уровня ОХС на 11%, а повышение содержания ХС ЛПВП на 13% — через 12 мес по сравнению с исходными. В группе пациенток с СД 2 типа отмечалось статистически значимое повышение уровня ОХС по сравнению с исходным уже через 3 и 6 мес контрацепции на 9,4 и 8,2% соответственно, а также статистически значимое повышение уровня ХС ЛПНП на 3,3% через 6 мес использования препарата с последующим снижением до исходного.



Таблица 2. Влияние контрацептивных средств на липидный состав крови у женщин с сахарным диабетом

Средство контрацепции	ОХС	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП
новинет	↑	= ↓	= ↑	↑
марвелон	=	=	↑	=
фемоден	↑	=	=	↑
нова ринг	=	=	= ↑	=
<b>евра</b>	=	=	=	= ↑
Т-образная ВМС	ОХС <5,2 ммоль/л	= ↓	=	=
	ОХС ≥5,2 ммоль/л	=	=	= ↑
<b>Мирена</b>	ОХС <5,2 ммоль/л	= ↑	=	=
	ОХС ≥5,2 ммоль/л	= ↑	= ↑	= ↓

Примечание:

= отсутствие статистически значимых отличий;

= ↓, = ↑ — наличие тенденции;

↓, ↑ — наличие статистически значимых отличий.

В группе женщин с СД 1 типа в перименопаузе при приеме препарата новинет отмечалось статистически значимое повышение уровня ОХС по сравнению с исходным через 3 и 6 мес на 12,2 и 9,2% соответственно. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение уровня ТГ через 6, 9 и 12 мес составившее соответственно 6,8%, 5,7% и 7,9%, а также повышение содержания ХС ЛПВП через 9 и 12 мес на 11,3 и 12,5% соответственно по сравнению с исходными.

В группе пациенток с СД 2 типа отмечалось статистически значимое повышение уровней ОХС через 3 и 6 мес контрацепции, составившее 10,4 и 6,6% соответственно, а также снижение уровней ТГ через 9 и 12 мес на 5,5 и 3,3% соответственно по сравнению с исходными. Уровень ХС ЛПНП статистически значимо повысился на 3,3% через 6 мес использования препарата по сравнению с исходным, что подтверждается данными других исследователей [5, 8–14].

Таким образом, сравнительный анализ содержания липидных фракций у женщин с СД и различной степенью компенсации углеводного обмена позволил выявить, что уровень HbA<sub>1c</sub> обуславливает увеличение концентрации атерогенных фракций липидов в плазме крови в большей степени, чем влияние гормональных контрацептивных средств и ВМС.

### Влияние на систему свертывания крови и фибринолиза

Одним из наиболее тяжелых побочных эффектов КОК являются сердечно-сосудистые заболевания. До 40% смертности при приеме КОК обусловлено инфарктом миокарда и тромбозами. Риск развития инфаркта миокарда увеличивается у женщин с ишемической болезнью сердца и СД. Указанный риск сопряжен с увеличением возраста и связан с одновременным использованием КОК. В данном фрагменте исследования была проведена оценка безопасности приема КОК.

До проведения гормональной контрацепции у 94% пациенток с СД 1 типа и 88% пациенток с СД 2 типа анализ показателей системы гемостаза позволил выявить нарушения ее функционального состояния — повышения внутрисосудистого свертывания в виде увеличения фактора VII и изменения активности антитромбина III. При сравнительном анализе показателей системы гемостаза в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> в группах женщин с СД 1 типа показано, что при уровне HbA<sub>1c</sub> 7,5% определялась статистически значимое повышение уровней факторов VII и VIII по сравнению с таковыми у пациенток с уровнем HbA<sub>1c</sub> < 7,5%.

Использование современных контрацептивных средств сопровождалось минимальными изменениями гемостаза, которые не являлись клинически значимыми.

При сопоставлении степени влияния показателей липидного и углеводного обмена на внутрисосудистую активацию тромбоцитов обнаружено, что в случае увеличения суммы активных форм тромбоцитов, повышение уровня ОХС имело большее значение, чем повышение уровня HbA1c. У женщин с СД, находящихся в позднем репродуктивном периоде, содержание в крови фактора VII, активность антитромбина III и внутрисосудистая активация тромбоцитов ассоциированы с уровнем HbA1c в большей степени, чем с типом и дозой половых стероидов, входящих в состав гормональных контрацептивных средств. Подобные данные получены С.В. Никитиным [6].

### Выводы

1. При изучении катamnестических данных женщин с СД выявлена крайне низкая частота применения современных высокоэффективных методов контрацепции (КОК и ВМС) в период перименопаузы. При этом их использование было абсолютно возможным у 38,3% женщин с СД 1 типа и 49,7% с СД 2 типа.
2. При обследовании женщин с СД, находящихся в позднем репродуктивном периоде

и в перименопаузе, у 64% пациенток с СД 1 типа и 81,8% с СД 2 типа была выявлена гиперлипидемия IIa типа.

3. У женщин с СД 1 и 2 типа выявлены нарушения функционального состояния системы гемостаза, свидетельствующие о повышении внутрисосудистого свертывания и обуславливающие необходимость дифференцированного подхода при выборе контрацептивных средств у больных данной категории.
4. Использование современных гормональных контрацептивов у женщин с СД, находящихся в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе, не оказывает клинически значимого влияния на показатели углеводного и липидного обмена при стойкой компенсации основного заболевания.
5. Уровень HbA1c обуславливает увеличение концентрации атерогенных фракций липидов в плазме крови в большей степени, чем тип и доза половых стероидов, входящих в состав гормонального контрацептива.
6. Использование внутриматочных контрацептивных средств, а также рилизинг-систем у женщин с СД оказывает нейтральное действие на систему гемокоагуляции, фибринолиза и не зависит от степени компенсации СД и/или наличия гиперлипидемии.

### Литература

1. Межевитинова Е.А. Гормональная контрацепция у женщин, страдающих сахарным диабетом. *Consilium medicum* 2004; 9: 689—698.
2. DCCT Research Group. Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabet Care* 2000; 23: 1084—1100.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1343—1353.
4. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы. *Гинекология* 2005; 1: 41—44.
5. Family and Reproductive Health Programme. Improving Access to Quality Care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
6. Григорян О.Р., Гродницкая Е.Э. Фолиевая кислота в профилактике врожденных пороков развития у потомства женщин с сахарным диабетом. *Акуш гин* 2005; 5: 47—49.
7. Григорян О.Р. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в период перименопаузы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2004; 18.
8. Абакарова П.Р., Бурлев В.А. Внутриматочная гормональная система Мирена. Влияние на липидный спектр крови у женщин, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом. *Гинекология*; 2002; 5: 27—29.
9. Абакарова П.Р. Возможности применения внутриматочной гормональной системы Мирена у больных сахарным диабетом. *Гинекология* 2001; 5: 15—18.
10. Никитин С.В. Гормональная контрацепция у планирующих беременность женщин с сахарным диабетом 1-го типа. *Пробл репрод* 2002; 5: 63.
11. Audet M.-C., Moreau M., Koltun W. et al. For the ORTHO EVRA/EVRA004 Study Group. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA* 2001; 285: 2347—2354.
12. Carg S.K., Chase H.P., Marshall G. et al. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin — dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271 (1): 102—109.
13. Duijkers I., Killick S., Bigrigg A. et al. A comparative study on the effects of contraceptive vaginal ring Nuva Ring and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9 (3): 131—140.
14. Godsland I.F., Walton C., Felton C. et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (1): 64—70.

Поступила 20.05.07