

Гормональная рилизинг-система «Нова-Ринг» у женщин с сахарным диабетом 1 типа в позднем репродуктивном периоде

О.Р. Григорян, Е.Э. Гродницкая, Т.В. Чеботникова, Е.Н. Андреева

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Актуальность вопросов контрацепции у женщин с сахарным диабетом (СД) в позднем репродуктивном периоде определяется прежде всего широкой распространенностью СД, а также современными достижениями диабетологии, позволившими максимально отдалить сроки появления макро- и микрососудистых осложнений заболевания, увеличивая продолжительность детородного периода. Даже физиологически протекающая беременность у женщин с нарушениями углеводного обмена связана с риском прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений СД и более частым возникновением осложнений беременности как со стороны матери, так и плода [1].

При беременности в позднем репродуктивном периоде возрастает частота материнской заболеваемости и смертности. У данной категории пациенток отмечается высокая распространенность экстрагенитальной патологии, а у женщин с СД — макро- и микрососудистых осложнений, частота которых может достигать 100%. На современном этапе абсолютными противопоказаниями к беременности у женщин с СД являются: тяжелая нефропатия (клиренс креатинина < 50 мл/мин; суточная протеинурия 3,0 г и более; креатинин крови > 120 мкмоль/л; и/или сочетание с артериальной гипертонией), тяжелая ишемическая болезнь сердца и прогрессирующая пролиферативная ретинопатия [3].

Наличие СД у беременной представляет определенный риск и для развития плода. Первое место в структуре причин перинатальной смертности у потомства, рожденного от женщин с нарушениями углеводного обмена, занимают врожденные аномалии развития, частота которых в 2–4 раза превышает таковую у детей здоровых женщин.

По современным представлениям, главным фактором, определяющим перинатальную смертность, развитие акушерских и гинекологических осложнений, а также прогрессирование сосудистых осложнений СД у матери, является декомпенсация углеводного обмена.

В настоящее время планировать беременность позволяют различные традиционные и современные методы контрацепции. Традиционные методы коррекции фертильности характеризуются низкой эффективностью и включают в себя биологические (ритмический метод), барьерные, химические (спер-

мициды) методы, а также прерванный половой акт. К современным высокоэффективным методам контрацепции относятся гормональные контрацептивы, внутриматочные средства, а также добровольная хирургическая стерилизация [5].

Частота использования высокоэффективных методов коррекции фертильности у женщин с нарушениями углеводного обмена остается достаточно низкой. Так, по данным В.Н. Прилепской [4], более половины женщин, больных СД, вообще не используют контрацептивные средства, а среди женщин, их использующих, наиболее популярными являются малоэффективные методы предупреждения беременности (64,3%) [4]. По данным зарубежных исследований, частота использования контрацептивных средств женщинами с СД не отличается от таковой у женщин без эндокринопатий; а частота использования малоэффективных методов составляет 18% [9, 10].

У женщин с СД позднего репродуктивного периода фертильность остается достаточно высокой и не отличается от таковой здоровых сверстниц [12]. По данным исследований, проведенных в ЭНЦ РАМН, у 70% этих женщин отмечается регулярный менструальный цикл, а 65% состоят в браке или имеют постоянного полового партнера. Большинство женщин к данному возрастному периоду уже реализовали свои репродуктивные планы: 37% имели одного ребенка, 37% — 2 детей и лишь 26% были бездетны; более 50% беременностей в данном возрастном периоде заканчиваются абортom [5].

Основными требованиями к методам контрацепции для женщин с СД в позднем репродуктивном периоде являются высокая надежность и минимальный риск возникновения каких-либо метаболических нарушений. На современном этапе перспективной группой контрацептивных средств для женщин с СД являются гормональные рилизинг-системы, которые, во-первых, выделяют низкие дозы гормонов по биологическому градиенту; во-вторых, минуют желудочно-кишечный тракт и гепатобилиарную систему; а в-третьих, не вызывают суточные колебания уровней гормонов и не требуют ежедневного самоконтроля [8].

К таким системам относится вагинальная контрацептивная система с «Нова Ринг», которая представляет собой прозрачное кольцо диаметром 54 мм и толщиной сечения 4 мм, из которого во влагали-

ще ежедневно выделяется 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела (активный метаболит дезогестрела). Кольцо вводится во влагалище самой женщиной без участия медицинского персонала, используется в течение 21 дня, после чего делается семидневный перерыв.

По данным зарубежных исследований, использование рилизинг-системы «Нова Ринг» у женщин без СД сопровождалось минимальным влиянием на углеводный и липидный обмен, а также на систему гемостаза, сходное с таковым при приеме микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [8, 11, 13].

Цель исследования: оценить влияние гормональной рилизинг-системы с интравагинальным путём введения «Нова-Ринг» на показатели углеводного и липидного обмена, а также систему гемостаза у женщин с СД 1 типа в позднем репродуктивном периоде в течение 6 месяцев.

Объем и методы исследования

В исследование включены 30 женщин с СД 1 типа в возрасте $39,1 \pm 5,3$ лет. Возраст дебюта СД 1 типа составил $15,7 \pm 4,8$ лет; длительность заболевания — $22,6 \pm 5,7$ лет. Среднесуточная доза препаратов инсулина составила $59,8 \pm 12,4$ ЕД/сут.

Контрольную группу составили 30 женщин с СД 1 типа аналогичного возраста, не использующие какие-либо методы контрацепции, а также 30 здоровых женщин, использующих «Нова-Ринг».

Критерии исключения: СД в стадии декомпенсации, кетоацидоз; повышенный уровень креатинина и мочевины в крови; наличие в анамнезе инфаркта миокарда и/или острой тромбоэмболии в течение года до начала исследования; узловатая форма фиброзно-кистозной мастопатии; наличие на момент исследования каких-либо онкологических заболеваний; отсутствие навыков самоконтроля СД.

Общее клиническое обследование включало сбор анамнестических данных, общий и гинекологический осмотр. Гинекологический осмотр включал осмотр и пальпацию молочных желез; бимануальное гинекологическое исследование; осмотр шейки матки в зеркалах; мазок по Папаниколау, мазок из влагалища на флору, а также степень чистоты и др. Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$.

Все лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН (зав. А.В. Ильин).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c%) определяли методом жидкостной хроматографии под давлением (нормальный уровень 4,5–6,2%) на аппарате D-10, «BIO-RAD».

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли иммуноферментными методами на аппарате «Hitachi 912». Изучение параметров системы гемостаза проводилось на анализаторе «STA Compact».

Микроальбуминурию определяли исходно и в конце исследования иммунотурбидиметрическим методом на аппарате «Hitachi 912». Динамику клинических проявлений микроангиопатий оценивали по результатам пробы Реберга. Функцию почек оценивали в соответствии с классификацией стадий диабетической нефропатии С. Morgensen и соавт. (1983).

УЗИ органов малого таза проводилось в отделении функциональной диагностики (зав. — д.м.н. Е.А. Трошина) ЭНЦ РАМН методом эхосонаграфии на аппарате SONOS 5500 «Philips» с использованием конвексного датчика с переменной частотой 2–6 мГц и интравагинального датчика с переменной частотой 4–7 мГц.

Офтальмологическое исследование проводилось с использованием прямого офтальмоскопа («Keeler»), непрямого бинокулярного офтальмоскопа, «HEINE», щелевой лампы ШЛ — 2Б (зав. отделением — д.м.н. Т.М. Миленская).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 1999). Количественные показатели представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни (для 2 групп). Изменения количественных показателей в разные сроки лечения оценивались при помощи критерия Фридмана (для 3 и более временных точек). В случае выявления достоверных различий множественное сравнение проводилось с использованием критерия Ньюмена — Кейлса; достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

На фоне использования контрацептивной системы «Нова-Ринг» у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода в течение 3 и 6 мес не было выявлено достоверно значимых изменений среднесуточной инсулинопотребности, уровня HbA1c% в крови. Так, среднесуточная инсулинопотребность составила: исходно $59,8 \pm 12,4$ ЕД/сут.; через 3 мес — $63,1 \pm 10,9$ ЕД/сут.; через 6 мес — $60,8 \pm 7,9$ ЕД/сут ($p > 0,05$, критерий Фридмана). Уровень HbA1c% исходно — $7,5 \pm 0,6\%$; через 3 мес — $7,3 \pm 0,4\%$; через 6 мес — $7,4 \pm 0,5\%$ ($p > 0,05$,

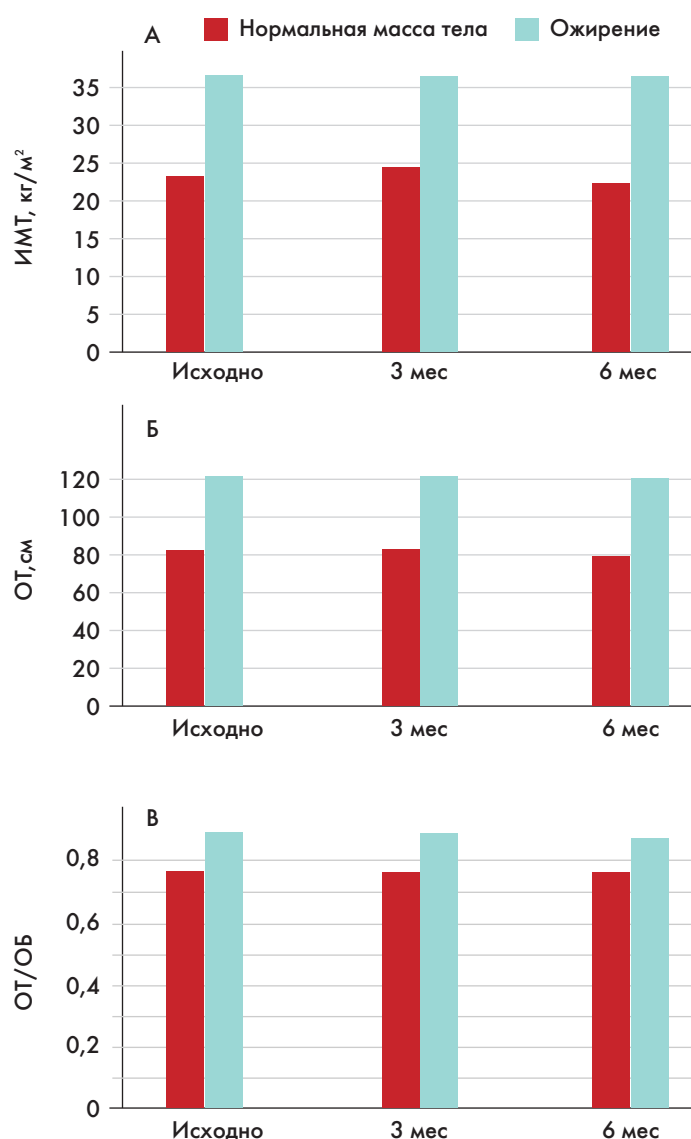


Рис. 1. Изменения ИМТ (А), ОТ (Б) и ОТ/ОБ (В) у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода на фоне применения контрацептивной системы «Нова-Ринг» в динамике.

критерий Фридмана). Не было обнаружено прогрессирования микрососудистых осложнений основного заболевания. Не выявлено и достоверно значимых изменений скорости клубочковой фильтрации и экскреции с мочой альбумина; не отмечено и прогрессирования диабетической ретинопатии.

У женщин с СД 1 типа (контрольная группа) среднесуточная инсулинопотребность составила: исходно $64,2 \pm 5,6$ ЕД/сут.; через 3 мес — $65,4 \pm 3,7$ ЕД/сут.; через 6 мес — $62,5 \pm 5,9$ ЕД/сут ($p > 0,05$, критерий Фридмана). Уровень HbA1c% в данной группе составил: исходно — $7,8 \pm 0,5\%$; через 3 мес — $7,9 \pm 0,8\%$; через 6 мес — $8,0 \pm 0,7\%$ ($p > 0,05$, критерий Фридмана).

Таким образом, у женщин с СД 1 типа группы контроля не было отмечено как достоверно значимых изменений среднесуточной инсулинопотребности и уровня HbA1c%, так и прогрессирования микрососудистых осложнений основного заболевания. Различия между группами были также достоверно не значимыми (критерий Манна-Уитни).

Сравнительный анализ влияния контрацептивной системы «Нова — Ринг» на ИМТ, объем талии (ОТ) и коэффициент объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода с нормальной массой тела и ожирением представлен на рис. 1.

Исходно в группе женщин с нормальной массой тела ($n=17$) ИМТ составил: $23,9 \pm 1,6$ кг/м²; через 3 мес — $24,0 \pm 1,9$ кг/м²; через 6 мес — $23,4 \pm 2,3$ кг/м² ($p > 0,05$, критерий Фридмана). В группе женщин с ожирением ($n=13$) ИМТ до начала контрацепции составил $32,7 \pm 2,9$ кг/м²; через 3 мес — $33,3 \pm 3,0$ кг/м²; через 6 мес — $32,5 \pm 2,7$ кг/м² ($p > 0,05$, критерий Фридмана). Таким образом, изменения изучаемого показателя носили достоверно незначимый характер.

В контрольной группе женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного возраста, не использовавших никакие методы предохранения от беременности ($n=30$), ИМТ составил исходно $28,9 \pm 3,6$ кг/м²; через 3 мес — $29,3 \pm 4,5$ кг/м²; через 12 мес — $30,2 \pm 5,3$ кг/м² ($p > 0,05$, критерий Фридмана). В контрольной группе здоровых женщин, использовавших «Нова-Ринг», данный показатель составил: исходно $24,3 \pm 3,2$ кг/м²; через 3 мес — $23,1 \pm 2,5$ кг/м²; через 6 мес — $22,9 \pm 3,6$ кг/м² ($p > 0,05$, критерий Фридмана).

Оценка динамики ОТ (см) выявила, что до проведения контрацепции в группе женщин с нормальной массой тела данный показатель составил исходно $82,1 \pm 2,4$ см; через 3 мес — $83,4 \pm 3,2$ см; через 6 мес — $80,1 \pm 2,8$ см. В группе женщин с ожирением данный показатель составил исходно $102,6 \pm 3,5$ см; через 3 мес — $104,1 \pm 2,9$ см; через 6 мес — $103,4 \pm 3,2$ см ($p > 0,05$, критерий Фридмана). В контрольной группе женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного возраста, не использовавших никакие методы предохранения от беременности ($n=30$), ОТ составил исходно $88,2 \pm 3,5$ см; через 3 мес — $90,3 \pm 3,1$ см; через 6 мес — $91,5 \pm 3,8$ см ($p > 0,05$, критерий Фридмана). В контрольной группе женщин, использовавших «Нова-Ринг», данный показатель составил: исходно $81,9 \pm 3,1$ см; через 3 мес — $80,3 \pm 2,5$ см; через 6 мес — $82,3 \pm 3,7$ см ($p > 0,05$, критерий Фридмана).

Соотношение ОТ/ОБ в группе женщин с нормальной массой тела: исходно $0,76 \pm 0,06$; через 3 мес — $0,76 \pm 0,05$; через 6 мес — $0,77 \pm 0,06$; в группе женщин с ожирением исходно $0,93 \pm 0,07$; через 3 мес — $0,96 \pm 0,8$; через 6 мес — $0,95 \pm 0,6$, что являлось достоверно не значимым ($p > 0,05$).

Характеристика показателей гемостаза у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода на фоне использования контрацептивной системы «Нова-Ринг»

Показатель	Исходно	3 мес.	6 мес.
Протромбиновое время, %	10±14	106±11	109±10
Фибриноген, мг/дл	343±37	335±39	327±43
Тромбиновое время, с	16,9±1,9	17,4±2,3	18,4±2,5
Каолиновое время, с	32,7±3,0	34,5±2,5	33,7±2,2
Антитромбин III, %	102±6	100±5	103±7

$p > 0,05$, критерий Фридмана

В контрольной группе женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного возраста, не использовавших никакие методы предохранения от беременности ($n=30$), данный показатель составил: исходно $0,81 \pm 0,05$; через 3 мес — $0,82 \pm 0,05$; через 6 мес — $0,80 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). В контрольной группе здоровых женщин, использовавших «Нова-Ринг», изучаемое соотношение составило: исходно $0,78 \pm 0,07$; через 3 мес — $0,79 \pm 0,05$; через 6 мес — $0,79 \pm 0,03$ ($p > 0,05$, критерий Фридмана).

Таким образом, сравнительный анализ показателей ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода на фоне использования контрацептивной рилизинг-системы «Нова-Ринг» не выявил достоверно значимых различий при сравнении с исходными значениями.

Сравнительный анализ влияния контрацептивной системы «Нова-Ринг» на показатели липидного спектра крови представлен на рис. 2.

Изменения показателей липидного спектра крови в контрольных группах достоверно не изменялись в процессе наблюдения ($p > 0,05$, критерий Фридмана). Различия между группами были также достоверно незначимыми, за исключением ОХС, который был достоверно ниже в группе здоровых женщин, использующих Нова-Ринг ($p < 0,05$ критерий Манна-Уитни).

Характеристика показателей гемостаза у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода на фоне использования контрацептивной системы «Нова-Ринг» также не выявила достоверно значимых изменений (см. таблицу). В контрольных группах изменения указанных показателей также были недостоверны ($p > 0,05$). Различия между группами были также достоверно незначимыми (критерий Манна-Уитни).

За время наблюдения ни у одной из пациенток не наступила беременность.

Среди 30 пациенток с СД 1 типа, использующих гормональную контрацепцию, 9 (30%) не предъявляли жалобы на возникновение каких-либо побочных эффектов.

Жалобы на нагрубание и болезненность молочных желёз по типу «масталгии» предъявляли 6 (20%) женщин; у 3 (50%) из них данный побочный эффект

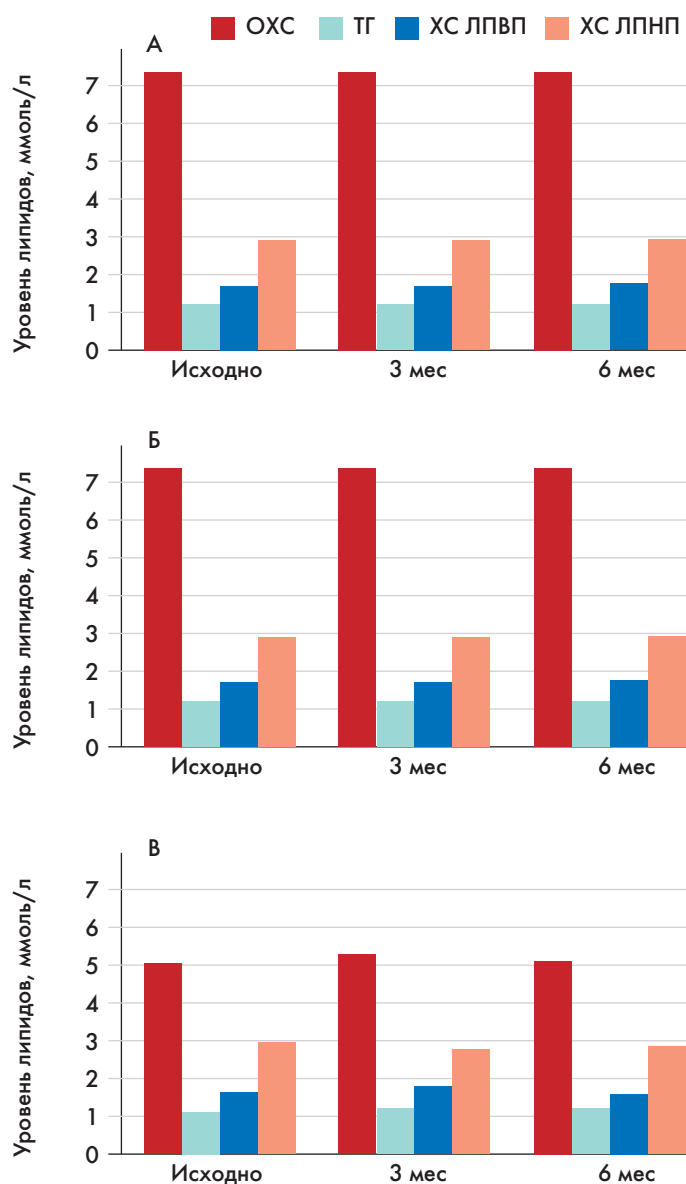


Рис. 2. Характеристика липидного спектра крови у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода на фоне использования контрацептивной системы «Нова-Ринг» (А); не использующих какие-либо методы контрацепции (Б) и характеристика липидного спектра крови у здоровых женщин на фоне использования контрацептивной системы «Нова-Ринг» (В).

исчез самостоятельно ко 2-му мес контрацепции. У 2 (33%) женщин потребовалось назначение симптоматической терапии («Мастодинон» по 30 капель 2 раза в день между приёмами пищи) в течение 3 нед; однако отказа от приёма гормонального контрацептива получено не было. У 9 женщин с СД основной группы за время наблюдения была диагностирована диффузная форма диабетической ФКМ.

Из 30 пациенток 12 (40%) предъявляли жалобы на обильные «молочные» выделения из половых путей, возникшие одновременно с началом использования гормонального контрацептива. Однако оценка мазков влагалищного и цервикального содержимого при микроскопии лишь у 3 (10%) женщин выявила грибы рода *Candida*; у остальных — проявления неспецифического бактериального вагиноза. Проведение комплексного патогенетического лечения микотического поражения не потребовало прерывания или отмены контрацептива. У 2 (7%) женщин с СД контрольной группы за время наблюдения был диагностирован кандидозный кольпит.

Таким образом, использование вагинальной контрацептивной системы «Нова-Ринг» не способствовало развитию кандидозного кольпита у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода. В контрольной группе женщин без СД, находящихся на

контрацепции рилизинг-системой «Нова-Ринг», не было выявлено достоверно и клинически значимых различий в изучаемых показателях, что согласуется с данными исследования G.C. Davies и соавт. (1992), не обнаруживших изменений указанных параметров [7].

За время проведения исследования не было отмечено случаев экспульсии кольца; ни одна из женщин, участвующих в исследовании, не испытывала трудностей при его введении и извлечении, а также дискомфорта во время коитуса.

Выводы

1. Рилизинг-система «Нова-Ринг» является надежным и безопасным средством контрацепции для женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода.

2. Использование контрацептивной системы «Нова-Ринг» у женщин с СД 1 типа в позднем репродуктивном периоде не оказывает клинически значимого влияния на показатели углеводного и липидного обмена на фоне стойкой и удовлетворительной компенсации углеводного обмена и обладает нейтральным эффектом на систему гемостаза.

3. Гормональная рилизинг-система «Нова-Ринг» может использоваться у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м².

Литература

1. Арбатская Н. Ю. Сахарный диабет и беременность. // Фарматека – 2000 - №5 – с. 30 – 36.
2. Внутриматочная контрацепция. / Под ред. Прилепской В. Н. М., 2000, с. 141 – 147, 153 – 177.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М., 2002, с. 73 – 79.
4. Прилепская В. Н., Назарова Н. М. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг системы. // Гинекология – 2005 – Т. 7 - №1 – с. 41 - 44.
5. Современные методы профилактики аборт. Научно – практическая программа. М., 2004.
6. Эндокринология. // Под ред. Н. Лавина. М., 1999 г., с. 845-855.
7. Davies G. C. et al. The effects of a combined contraceptive vaginal ring releasing ethinylloestradiol and 3-keto-desogestrel on vaginal flora. // Contraception 1992; vol. 45, p. 511 - 518.
8. Duijkers I., Killick S., Bigrigg A., Dieben T. O. M. 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; vol. 9 (3), p. 131-40.
9. Kimmerle R., Schmitt G., Berger M. Contraception in patients with type I diabetes: a survey of 808 women of reproductive age. // Geburtshilfe Frauenheilkd 1994; vol. 54, № 12, p. 691 – 6.
10. Kjaer K., Hagen C., Sando S. H., Eshoj O. Contraception in women with IDDM. An epidemiological study. // Diabetes Care 1992; vol. 15, p. 1585 – 90.
11. Magnusdottir E. M. et al. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. // Contraception 2004; vol. 69 (6), p. 461-7.
12. Pedersen K. K., Hagen C., Sando – Pedersen S. H., Eshoj O. Infertility and pregnancy outcome in women with insulin – dependent diabetes. An epidemiological study. // Ugeskr Laeger 1994; vol. 156 (42), p. 6196 – 200.
13. Tuppurainen M., Klimeschfskij R., Venhola M., Dieben T. O. M. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing®) and lipid metabolism: a comparative study. // Contraception. 2004; vol. 69, № 5, p. 389-94.