# 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, рождённого 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 (спермициды) 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 абортом [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 обмены, 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±5,3 лет. Возраст дебюта СД 1 типа составил 15,7±4,8 лет; длительность заболевания – 22,6±5,7 лет. Среднесуточная доза препаратов инсулина составила 59,8±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; узловая 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: ИМТ = масса тела, кг/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 иммунотурбодиметрическим методом на аппарате «Hitachi 912». Динамику клинических проявлений микроангиопатий оценивали по результатам пробы Реберга. Функцию почек оценивали в соответствии с классификацией стадий диабетической нефропатии C. Morgensen и соавт. (1983).

УЗИ органов малого таза проводилось в отделении функциональной диагностики (зав. – д.м.н. Е.А. Трошина) ЭНЦ РАМН методом эхосонографии 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 ЩЛ – 2Б (зав. отделением – д.м.н. Т.М. Миленькая).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 1999). Количественные показатели представлены в виде среднего значения±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±12,4 ЕД/сут.; через 3 мес – 63,1±10,9 ЕД/сут.; через 6 мес – 60,8±7,9 ЕД/сут ($p>0,05$, критерий Фридмана). Уровень HbA1c% исходно – 7,5±0,6%; через 3 мес – 7,3±0,4%; через 6 мес – 7,4±0,5% ($p>0,05$,

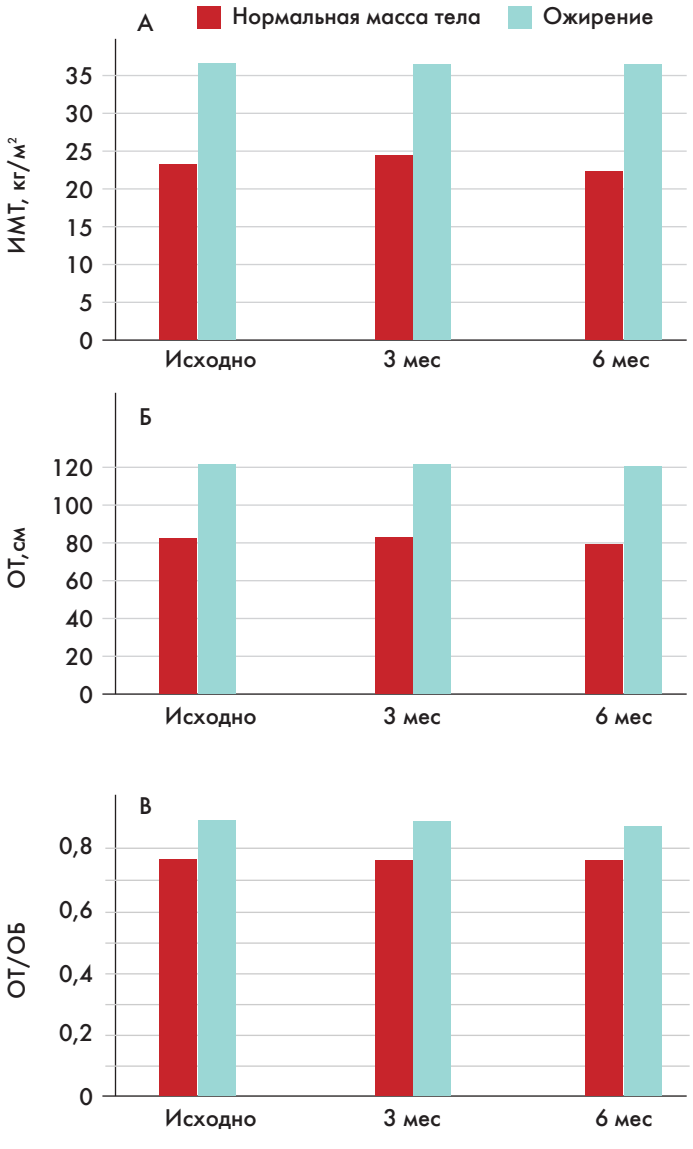



Рис. 1. Изменения ИМТ (А), ОТ (Б) и ОТ/ОБ (В) у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода на фоне применения контрацептивной системы «Нова-Ринг» в динамике.

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±5,6 ЕД/сут.; через 3 мес – 65,4±3,7 ЕД/сут.; через 6 мес – 62,5±5,9 ЕД/сут (p>0,05, критерий Фридмана). Уровень HbA1c% в данной группе составил: исходно – 7,8±0,5%; через 3 мес – 7,9±0,8%; через 6 мес – 8,0±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±1,6 кг/м$^2$; через 3 мес – 24,0±1,9 кг/м$^2$; через 6 мес – 23,4±2,3 кг/м$^2$ (p>0,05, критерий Фридмана). В группе женщин с ожирением (n=13) ИМТ до начала контрацепции составил 32,7±2,9 кг/м$^2$; через 3 мес – 33,3±3,0 кг/м$^2$; через 6 мес – 32,5±2,7 кг/м$^2$ (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±3,6 кг/м$^2$; через 3 мес – 29,3±4,5 кг/м$^2$; через 12 мес – 30,2±5,3 кг/м$^2$ (p>0,05, критерий Фридмана). В контрольной группе здоровых женщин, использовавших «Нова-Ринг», данный показатель составил: исходно 24,3±3,2 кг/м$^2$; через 3 мес – 23,1±2,5 кг/м$^2$; через 6 мес – 22,9±3,6 кг/м$^2$ (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±2,4 см; через 3 мес– 83,4±3,2 см; через 6 мес – 80,1±2,8 см. В группе женщин с ожирением данный показатель составил исходно 102,6±3,5 см; через 3 мес – 104,1±2,9 см; через 6 мес – 103,4±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±3,5 см; через 3 мес – 90,3±3,1 см; через 6 мес – 91,5±3,8 см (p > 0,05, критерий Фридмана). В контрольной группе женщин, использовавших «Нова-Ринг», данный показатель составил: исходно 81,9±3,1 см; через 3 мес – 80,3±2,5 см; через 6 мес – 82,3±3,7 см (p>0,05, критерий Фридмана).

Соотношение ОТ/ОБ в группе женщин с нормальной массой тела: исходно 0,76±0,06; через 3 мес – 0,76±0,05; через 6 мес – 0,77±0,06; в группе женщин с ожирением исходно 0,93±0,07; через 3 мес – 0,96±0,8; через 6 мес – 0,95±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±0,05; через 3 мес – 0,82±0,05; через 6 мес – 0,80±0,06 (p>0,05). В контрольной группе здоровых женщин, использовавших «Нова-Ринг», изучаемое соотношение составило: исходно 0,78±0,07; через 3 мес – 0,79±0,05; через 6 мес – 0,79±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). Рзличия 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

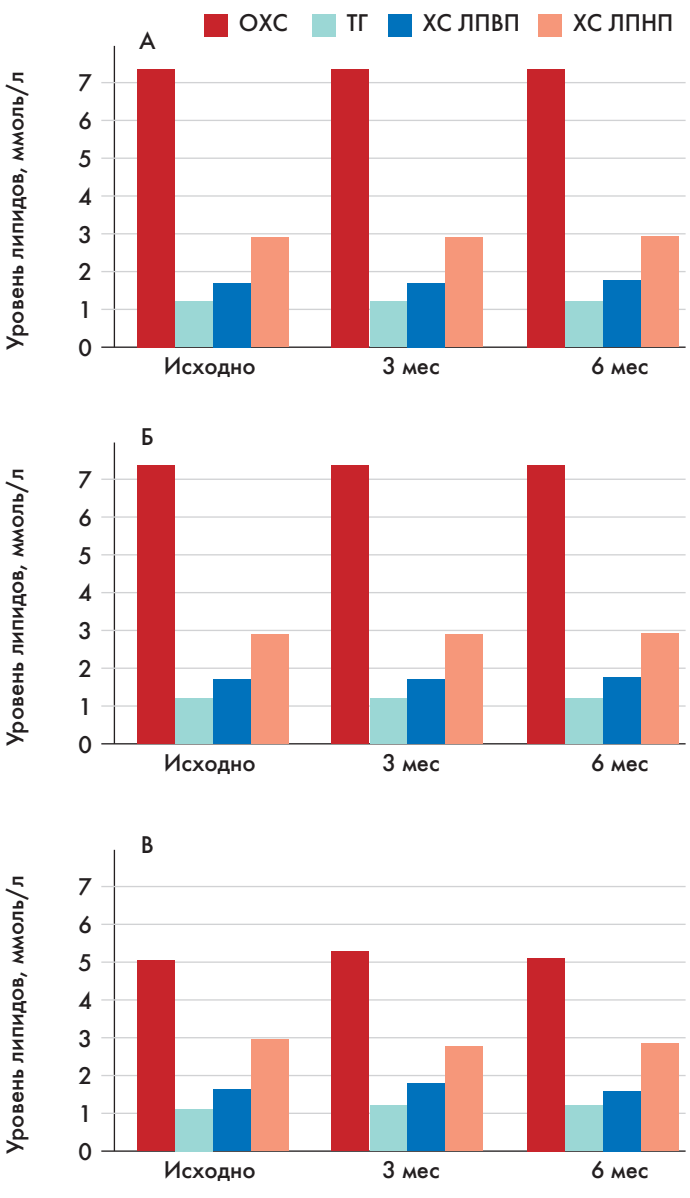



Рис. 2. Характеристика липидного спектра крови у женщин с СД 1 типа позднего репродуктивного периода на фоне использования контрацептивной системы «Нова-Ринг» (А); не использующих какие-либо методы контрацепции (Б) и характеристика липидного спектра крови у здоровых женщин на фоне использования контрацептивной 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 $\geqslant$ 30 кг/м$^2$.

## 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 абортов. 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 ethinyloestradiol 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 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., Klimscheffskij 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.