

На правах рукописи

Клинышкова Елена Валентиновна

**Контрацепция у женщин с сахарным диабетом 1 типа в
раннем и позднем репродуктивном периоде**

14.01.02 - эндокринология

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Москва

2010

**Работа выполнена в Федеральном Государственном Учреждении
Эндокринологический Научный Центр Росмедтехнологий**

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук Григорян Ольга Рафаэлевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Смирнова Ольга Михайловна

Доктор медицинских наук, профессор Кузнецова Ирина Всеволодовна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава»

Защита состоится «.....».....2010 года

В 14.00 часов на заседании Диссертационного совета

Д 208.126.01 при ФГУ «Эндокринологический научный Центр Росмедтехнологий»

по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий

по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11.

Автореферат разослан «.....»2010 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета**

**д.м.н., профессор
Трошина Е.А.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы: По данным многочисленных отчетов Всемирной организации здравоохранения, в структуре хронических болезней сахарный диабет занимает стабильное третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [Дедов И.И., 2003]. Распространенность СД увеличивается во всех промышленно-развитых странах мира [Дедов И.И., 2003]. В настоящее время больных с сахарным диабетом насчитывается более 150 миллионов, из них 80 миллионов – это женщины репродуктивного возраста, и у 50% из них диабет имеет скрытое течение и еще не диагностирован [King H, 2008]. Актуальность вопросов контрацепции в репродуктивном периоде у женщин, больных сахарным диабетом 1 типа определяется прежде всего современными достижениями диабетологии, позволившими максимально отдалить сроки появления микро- и макрососудистых осложнений, тем самым, увеличивая продолжительность детородного периода для женщин с нарушениями углеводного обмена. При этом фертильность женщин с СД не отличается от фертильности женщин без СД [Межевитинова Е.А., 2004]. Тем не менее, даже физиологически протекающая беременность у данной категории больных связана с риском прогрессирования сосудистых осложнений основного заболевания.

Ежегодно 500000 женщин умирают от осложнений, связанных с незапланированной беременностью. У женщин с СД каждое 3-е прерывание беременности осложняется повторным выскабливанием полости матки, дисфункциональными маточными кровотечениями и/или декомпенсацией основного заболевания. Преэклампсия у женщин с СД отмечается в 4 раза чаще в сравнении с женщинами без нарушений углеводного обмена. Также более часто развиваются инфекции мочевых путей, преждевременное излитие околоплодных вод и преждевременные роды, как правило связанные с наличием многоводия и инфекции. Наличие сосудистых осложнений СД, гестоз, макросомия плода и нарушение его функционального состояния являются показаниями к более частому родоразрешению беременных с СД 1 типа путем операции кесарево сечение. Исходя из вышперечисленного, женщины с сахарным диабетом нуждаются в тщательном планировании беременности, что позволит избежать многих осложнений, как для самой пациентки, так и для ее будущего потомства. [Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И., 2004]. Внедрение в клиническую практику новых достижений фармакологии позволили максимально расширить контингент женщин с СД использующих современные средства коррекции фертильности, имеющих минимальную дозировку эстрогенового компонента, качественно новые прогестагеновые компоненты, а также иной, нежели пероральный путь введения половых стероидов и являющихся рилизинг-системами. Современные

методы контрацепции дают возможность использования высокотехнологичных методов предупреждения беременности практически у 80% женщин с нарушениями углеводного обмена. Кроме того, частота и структура гинекологических заболеваний у женщин с сахарным диабетом 1 типа репродуктивного периода в настоящее время не определена, а информации о подборе современных контрацептивных средств у данной категории больных на период 2008 года как в зарубежной, так и отечественной литературе практически нет.

Цель исследования: Изучение особенностей репродуктивного поведения у женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периоде; анализ частоты и структуры использования современных контрацептивных средств у данной категории больных; оценка их влияния на углеводный, жировой обмены, систему гемостаза; определение факторов, влияющих на риск сосудистого тромбоза у данной категории больных; разработка оптимального алгоритма обследования, мониторинга женщин с СД 1 типа, использующих современные методы предупреждения беременности в данный возрастной период.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Оценить особенности репродуктивного поведения у женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периоде.

2. Определить частоту, характер, регулярность и эффективность использования различных методов контрацепции у женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периоде. Оценить эффективность и влияние различных методов контрацепции на углеводный, жировой обмены, систему гемостаза у женщин с СД 1 типа в данный возрастной период.

3. Определить факторы, влияющие на риск сосудистого тромбоза у женщин с СД 1 типа использующих различные контрацептивные средства.

4. Выработать алгоритм использования современных контрацептивных средств с учетом минимального риска для течения основного заболевания у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде.

Научная новизна исследования:

В результате проведенного исследования впервые в России определена частота, характер, регулярность и эффективность использования современных контрацептивных средств у женщин с СД 1 типа в репродуктивном периоде. С использованием современных методов диагностики оценено их влияние на углеводный, жировой обмены; систему гемостаза; определены факторы, влияющие на риск сосудистого тромбоза у данной категории больных. Выработан алгоритм обследования; показаний и противопоказаний с учетом

минимального риска для течения основного заболевания у женщин с СД в репродуктивном периоде.

Практическая значимость исследования:

Полученные данные об особенностях течения физиологического и патологического репродуктивного периода; анализ частоты и характера использования современных контрацептивных средств; выработка алгоритма обследования; показаний и противопоказаний с учетом минимального риска для течения основного заболевания у данной категории больных, позволили расширить представления о клинико-гормональных и метаболических проявлениях этого периода у женщин с СД 1 типа, а также разработать рекомендации по использованию современных методов контрацепции у женщин репродуктивного возраста с нарушениями углеводного обмена.

Личный вклад соискателя:

Автор лично проводила отбор пациентов для научного исследования, активно участвовала в их лабораторном и инструментальном обследовании. Согласно полученным данным, определялась лечебная тактика, осуществлялось динамическое наблюдение и контроль эффективности лечения. Соискатель самостоятельно выполнила работы по систематизации и количественной оценке полученного материала. Проведённый анализ полученных результатов позволил сделать представленные в конце работы выводы и разработать практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практику:

Результаты проведённого исследования внедрены в практику ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий и ГКБ № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы. Материалы настоящей работы включены в программу занятий для обучения врачей на кафедре «Детской эндокринологии с курсами эндокринологии и диабетологии» ГУ ФППО ММА им. И. М. Сеченова.

Апробация работы:

Основные положения диссертации доложены и обсуждены 03.02.2010 г. на межинститутском заседании ФГУ ЭНЦ; на 4 Всероссийском Диабетологическом конгрессе, 19-22 мая, Москва; на 13th Human Reproduction, Venice, Italy, 2009.

Публикации:

По материалам исследования опубликовано 1 научно-практическое руководство; 5 печатных работ (из них: 5 оригинальных статей - в отечественных изданиях; 3 - в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки России).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сексуальная активность женщин с сахарным диабетом 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах не отличается от сексуальной активности их сверстниц без диабета.

2. У женщин с сахарным диабетом 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах частота использования «традиционных» малоэффективных методов контрацепции высока и составляет 24,5% и 30,6%, соответственно по сравнению с группой контроля (18%).

3. Применение низкодозированных КОК в пероральном режиме у женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах вызывает неблагоприятные изменения липидного спектра крови; системы гемокоагуляции/фибринолиза, сопряженные с повышенным риском венозного тромбоза, сердечно-сосудистых заболеваний в виде повышения внутрисосудистой активации тромбоцитов 15,5% и 16,8%, соответственно уже через 6 месяцев использования.

4. Наилучшая переносимость отмечена при использовании парентерального пути введения половых стероидов, а именно вагинального кольца в режимах 21/7 и 42/7 у 32,6% и у 32,7% женщин. Использование данного метода контрацепции не приводило к изменениям со стороны углеводного, липидного обмена и системы гемокоагуляции/фибринолиза у 89,6% и 92,4% женщин с СД 1 типа раннего и позднего репродуктивного периода в долгосрочном режиме.

Объём и структура работы: Диссертация состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований и их обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 56 таблиц и 2 диаграммы. Список литературы состоит из 110 источников, из них 25 -отечественных, 85 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

За период 2006 - 2009 г. в клинике ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (дир. – академик РАН и РАМН Дедов И.И.) было обследовано 386 женщин с сахарным диабетом 1 типа, находящихся в раннем и позднем репродуктивном периодах и давших согласие на исследование. Возраст пациенток составил от 18-ти до 45-ти лет (средний возраст - $32,1 \pm 11,7$ лет). В раннем репродуктивном периоде находились 200 (51,8%) пациенток (средний возраст $27,3 \pm 4,3$ лет). В позднем репродуктивном периоде - 186 (48,2%) женщин (средний возраст - $39,8 \pm 3,7$ лет). У 378 (97,9 %) женщин выявлялись осложнения основного заболевания в виде микрососудистых осложнений различной степени тяжести. Диабетическая ретинопатия (ДР) непролиферативной стадии (ДР 1) выявлялась у 68 (17,5 %) пациенток; ДР пролиферативной стадии (ДР 2) у 276 (71,5 %) больных. У 80 (20,6 %) пациенток выявлялась диабетическая нефропатия (ДН) на стадии микроальбуминурии; диабетическая полинейропатия (ДП) была верифицирована у 184 (47,6 %) женщин.

Критерии исключения

- СД 1 типа в состоянии декомпенсации, кетоацидоз;
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда и/или острой тромбоэмболии в течение года до начала исследования;
- повышенный уровень креатинина и мочевины в крови;
- узловатая форма фиброзно - кистозной мастопатии;
- наличие на момент исследования каких-либо онкологических заболеваний;
- отсутствие навыков самоконтроля.
- $\frac{3}{4}$ класс приемлемости использования КОК (ВОЗ, Третье издание, 2004г.)

Пилотное анкетирование

На основании анкетирования женщин с СД 1 типа в репродуктивном и позднем репродуктивном периодах, был произведен сравнительный анализ данных частоты и характера использования различных методов контрацепции. Стандартный опросник включал в себя 4 раздела; по 4-10 вопросов.

1-ый раздел: анкетные данные (Ф.И.О., возраст, семейное положение), социально-демографические показатели (количество детей, профессия и другие).

2-ой раздел: данные антропометрии (рост, вес, наличие и отсутствие варикозной болезни вен нижних конечностей), история и особенности течения основного заболевания (длительность СД, среднесуточная потребность в инсулине, частота и

характер гипогликемических состояний, уровень гликированного гемоглобина за последние 3 месяца, а также проводился анализ сопутствующих заболеваний.

3-ий раздел: гинекологический анамнез: менструальная и репродуктивная функция, виды и характер используемых методов контрацепции, частота посещаемости врача-гинеколога, дата проведения УЗИ органов малого таза и маммографического исследования.

4-ый раздел: информированность пациенток о современных методах контрацепции.

Полученные результаты оценивались: информированность пациенток по бальной системе; все остальные показатели по критериям предложенным ВОЗ и в % соотношении.

Общее и специальное клиническое обследование

Общее клиническое обследование включало: сбор анамнестических данных, общий и гинекологический осмотры. Гинекологический осмотр включал: осмотр и пальпацию молочных желёз; бимануальное гинекологическое исследование; осмотр шейки матки в зеркалах; мазок по Папаниколау, мазок из влагалища на флору, степень чистоты.

Все женщины были консультированы по месту жительства специалистами-маммологами, с последующим проведением УЗИ молочных желез и/или маммографического исследования. Побочные реакции контрацептивных средств выяснялись при опросе.

Лабораторно – инструментальное обследование

Все лабораторные исследования выполнялись в лабораториях клинической биохимии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (рук. отд. - Ильин А.В.). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c %) определялся методом жидкостной хроматографии под давлением (нормальный уровень – 4,5-6,2%) на аппарате D – 10, «BIO – RAD», методом микроколонок с аффинным сорбентом (4,4 – 6,0%). Содержание общего холестерина, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП в сыворотке крови определяли иммуноферментными методами на аппарате «Hitachi 912», биохимическим анализатором «Olimpus». Гиперлипидемию выявляли с помощью критериев Американской ассоциации сердца (1994) и критериев, содержащихся в рекомендациях ВОЗ (1995, 1998). Тип гиперлипидемии определялся с использованием классификации, предложенной Fredrickson D. и соавт. (1967) и одобренной ВОЗ (Beaumont J. и соавт., 1970). Риск прогрессирования сосудистых осложнений СД, в зависимости от уровня липидов крови, выявлялся с помощью критериев European Diabetes Policy Group (1998). О состоянии системы гемостаза судили на основании

следующих показателей: протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, каолиновое время, антитромбин III. Изучение параметров системы гемостаза проводилось на анализаторе «STA Compact» и коагулометре «ACL 7000» в лаборатории ГКБ № 31 (зав. отд. - Зыкова Л.И.).

Исследование внутрисосудистой активации тромбоцитов осуществлялось с использованием метода Шитиковой А. С и соавт., (1996). Оценивалось общее количество активированных форм тромбоцитов (дискоэхиноциты, сферо- и сфероэхиноциты), число малых (до 3-х тромбоцитов), средних и больших (4 и более тромбоцитов) агрегатов. Подсчет производился при помощи камеры Горяева. Исследование проводилось в ГКБ № 31 (зав. отд. Зыкова Л.И.). Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование проводилось исходно, через 6, 12, 18 и 24 месяца.

Дизайн исследования

Настоящее исследование состояло из 3-х этапов.

На первом этапе изучалась частота и характер использования современных контрацептивных средств у 386 пациенток с СД 1 типа, находящихся в раннем и позднем репродуктивном периодах, обратившихся в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий и ГКБ № 31 Департамента Здравоохранения и проживающих в г. Москва методом пилотного анкетирования с использованием специально разработанного опросника.

На втором этапе – определялась частота и структура гинекологических заболеваний у женщин с СД 1 типа, прошедших 1-ый этап и наблюдающихся в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий и проживающих в г. Москва, а также прошедших анкетирование.

На третьем этапе оценивалась эффективность; а также проводился сравнительный анализ (методом случайной выборки с учётом «Медицинских критериев приемлемости методов контрацепции», **ВОЗ, Третье издание, 2004г.**) влияния современных контрацептивных средств (включая рилизинг-системы) на углеводный и жировой обмена, систему гемокоагуляции и фибринолиза; а так же изучалась частота и характер их побочных эффектов у женщин с СД 1 типа в репродуктивном периоде.

С целью контрацепции использовались следующие препараты:

1. «Логест», «Bayer Schering Pharma AG» (Германия) – этинилэстрадиола 20 мкг и гестодена 75 мкг;
2. «Ярина», «Bayer Schering Pharma AG» (Германия) – этинилэстрадиола 30 мкг и дроспиренона 3 мг;
3. ВМС «НОВА – Т», «Bayer Schering Pharma AG» (Германия);

4. ВМС «Мирена», «Bayer Schering Pharma AG» (Германия) –левоноргестрела 52 мг (20 мкг в сутки).

5. Влагалищное контрацептивное кольцо «НоваРинг®», «Schering-Plough» (Нидерланды) - этинилэстрадиола 15 мкг и этоноргестрела 120 мкг в сутки.

Пациентки в раннем репродуктивном периоде были отнесены в подгруппу «А»; а женщины в позднем репродуктивном периоде – в подгруппу «В».

Таким образом в данном исследовании участвовали 483 женщины с СД 1 типа раннего и позднего репродуктивного периода, поделенные методом случайной выборки на 10 групп: 8 лечебных и 2 контрольные группы, 386 и 97 пациенток соответственно. Каждая группа подразделялась на две подгруппы: А - пациентки в раннем репродуктивном возрасте и В - женщины в позднем репродуктивном периоде.

Сравнительный анализ на фоне применения контрацептивных средств проводился исходно, через 6, 12, 18 и 24 месяца от начала использования (табл. 1).

Таблица 1

Протокол исследования на фоне применения контрацептивных средств

Исследование	Периодичность выполнения
Антропометрические показатели: ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ	Исходно, затем через 6, 12, 18, 24 месяца
Углеводный обмен: Гликированный гемоглобин (HbA _{1c} %); инсулинопотребность	Исходно, затем через 6, 12, 18, 24 месяца
Липидный обмен: ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ.	Исходно, затем через 6, 12, 18, 24 месяца
Система гемостаза и фибринолиза: протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, каолиновое время, антитромбин III	Исходно, затем через 6, 12, 18, 24 месяца
Тромбоцитарное звено гемостаза (Сумма активных форм тромбоцитов, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, количество малых и средних агрегатов)	Исходно, затем через 6, 12, 18, 24 месяца

Сравнительный анализ влияния современных контрацептивных средств на различные виды обмена проводился с использованием метода случайной выборки у 434 женщины, больных СД 1 типа.

В I группу вошли 48 женщин с СД 1 типа, из которых 25 находились в раннем репродуктивном периоде (подгруппа А) и 23 женщины в позднем репродуктивном периоде (подгруппа В), принимавших микродозированный оральные контрацептив

«Логест», «Bayer Schering Pharma AG» (Германия) - (20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена). Частота встречаемости диабетической непролиферативной ретинопатии (ДР-1) составила 16 и 17,5%, препролиферативной ретинопатии (ДР-2) – 71 и 69,5%, диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии (ДН) - 20 и 17,3%, диабетической полинейропатии (ДП) - 52 и 48,8% соответственно для А и Б подгрупп.

Во **II группу** вошли 43 женщины с СД 1 типа, из которых 22 находились в раннем репродуктивном периоде (подгруппа А) и 21 женщина в позднем репродуктивном периоде (подгруппа В), принимавших низкодозированный оральные контрацептив «Ярина», «Bayer Schering Pharma AG» (Германия) – (30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона). Оценка частоты поздних осложнений у данной когорты пациенток в А и Б подгруппах показала, что ДР- 1 и ДР-2 встречались в 18,1 и 19,1% ; и 68,1 и 71,4% случаев соответственно. ДН на стадии микроальбуминурии в подгруппе А была отмечена у 5 пациенток, а в подгруппе В у 4 пациенток, что составило 22,7 и 19% соответственно. ДП диагностирована в 54,5 и 52,3% случаев.

В **III группу** вошли 44 женщины с СД 1 типа, из которых 23 находились в раннем репродуктивном (подгруппа А) и 21 женщина в позднем репродуктивном периоде (подгруппа В), использующих Т-образное, медьсодержащее ВМС «Нова-Т» - «Bayer Schering Pharma AG» (Германия). ДР-1 и ДР-2 отмечена у 17,3 и 19%; и 73,9 и 71,4% соответственно для А и Б подгрупп. По частоте встречаемости ДН на стадии МАУ и ДП в А и Б подгруппы достоверно не отличались. ДН выявлена у 17,3 и 19% пациенток, среднее значение ДП составило - 56,8% в обеих подгруппах.

В **IV группу** вошло 42 женщины с СД 1 типа , из которых 21 находилась в раннем репродуктивном периоде (подгруппа А) и 21 женщина в позднем репродуктивном периоде (подгруппа В), использующих ВМС с левоноргестрелом «Мирена», «Bayer Schering Pharma AG» (Германия) – (20 мкг левоноргестрела в сутки). Средние значения ДР-1 и ДР-2 составили 19 и 14,2%; и 13 и 16% соответственно для А и Б подгрупп. ДН на стадии МАУ и ДП выявлены в одинаковом проценте случаев в обеих подгруппах, что составило 23,8 и 9,5% соответственно.

В V, VI, VII, VIII группы вошли женщины, использующие вагинальную рилизинг – систему «НоваРинг®», «Schering-Plough» (Нидерланды) - (15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела в сутки) в различных контрацептивных режимах: стандартном и пролонгированных.

В **V группу** вошло 55 женщины с СД 1 типа, из которых 30 находились в раннем репродуктивном периоде (подгруппа А) и 25 женщин в позднем репродуктивном периоде (подгруппа В), использующих вагинальное контрацептивное кольцо

«НоваРинг®» в стандартном 3-недельный режиме (21/7 дней с кольцом/без кольца = 28-дневный цикл). ДР-1, ДР-2, ДН на стадии МАУ и ДП выявлена в 20%; 73,3%; 23,3%; 46,6% случаев и 12%; 72%; 16% и 52% случаев соответственно для А и Б подгрупп.

В **VI группу** вошло 52 женщины с СД 1 типа, из которых 27 находились в раннем репродуктивном периоде (подгруппа А) и 25 женщин в позднем репродуктивном периоде (подгруппа В), использующих вагинальное контрацептивное кольцо «НоваРинг®» в 6-недельном режиме (42/7 дней с кольцом/без кольца = 49-дневный цикл). Частота встречаемости диабетической непролиферативной ретинопатии (ДР-1) составила 22 и 20%, препролиферативной ретинопатии (ДР-2) – 74 и 64%, диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии (ДН) – 22,2 и 24% соответственно для А и Б подгрупп. Диабетическая полинейропатия в обеих подгруппах выявлена в одинаковом проценте случаев и составила 44%.

В **VII группу** вошло 50 женщин с СД 1 типа, из которых по 25 находились в раннем репродуктивном (подгруппа А) и позднем репродуктивном (подгруппа В) периодах, использующих вагинальное контрацептивное кольцо «НоваРинг®» в 12-недельном режиме (84/7 дней с кольцом/без кольца = 91-дневный цикл). У женщин в репродуктивном периоде ДР-1 выявлена в 12%, ДР-2 в 68%, ДН на стадии МАУ в 24% и ДП в 48% случаев. В подгруппе Б отмечена одинаковая частота встречаемости непролиферативной ретинопатии и диабетической нефропатии на стадии МАУ, которые встречались в 20% случаев. Препролиферативная ретинопатия выявлена у 72% пациенток, а диабетическая полинейропатия- у 11 пациенток, что составило 44%.

В **VIII группу** вошло 52 женщины с СД 1 типа, из которых 27 находились в раннем репродуктивном периоде (подгруппа А) и 25 женщин в позднем репродуктивном периоде (подгруппа В), использующих вагинальное контрацептивное кольцо «НоваРинг®» в 51 недельном режиме (357/7 дней с кольцом/без кольца = 364-дневный цикл). Оценка частоты встречаемости непролиферативной ретинопатии, препролиферативной ретинопатии, диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии и диабетической нефропатии показала, что в А подгруппе, у женщин репродуктивного периода, данные осложнения сахарного диабета встречались в 18,5; 70,3; 22,2 и 48,1% случаев, а в подгруппе Б в 16; 76; 16 и 44 % случаев соответственно.

Контрольную группу составили:

IX группа - 43 женщины с СД 1 типа (средний возраст – $31,5 \pm 6,1$ лет), не получающих контрацептивные средства, где 22 (51 %) женщины находились в раннем

репродуктивном, а 21 (49%) – в позднем репродуктивном периоде. По частоте встречаемости поздних осложнений СД, включенные в контрольную группу женщины, достоверно не отличались от групп женщин, получающих контрацептивные препараты.

Х группа - 54 здоровые женщины в возрасте 19-ти – 45-ти лет (средний возраст – $32,5 \pm 7,3$ лет). 28 из них находились в раннем репродуктивном периоде; 26 пациенток - в позднем репродуктивном периоде.

Длительность СД 1 типа в I, II, V, VI, VII, VIII и IX группах составила $12 \pm 3,2$ лет в раннем репродуктивном и $14 \pm 2,9$ лет в позднем репродуктивном периоде, $HbA_{1c}\%$ - 7,5 и 7,6 соответственно. В III и IV группах длительность СД 1 типа была $20 \pm 3,6$ лет в раннем репродуктивном периоде и $22 \pm 2,1$ года в позднем репродуктивном периоде, $HbA_{1c}\%$ - 8,9 и 9,4 соответственно. Женщины всех обследуемых групп были сопоставимы по уровню систолического и диастолического АД. ИБС и пролиферативная диабетическая ретинопатия не выявлены ни в одной из групп, вошедших в исследование.

Статистический анализ:

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 1999). Количественные показатели представлялись в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от количества обследованных в соответствующей группе, или от общего числа обследованных. Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось при помощи критерия Краскала – Уоллиса (для трех и более групп) или критерия Манна-Уитни (для двух групп). Изменения количественных показателей в разные сроки лечения оценивались при помощи критерия Фридмана (для трех и более временных точек). В случае выявления достоверных различий, множественное сравнение проводилось с использованием критерия Ньюмена – Кейлса. Для оценки взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

Для определения факторов, влияющих на риск сосудистого тромбоза у женщин с СД 1 типа использовались методы простого и множественного линейного регрессионного анализа [Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. М., 1982]. Анализ влияния различных показателей на риск сосудистого тромбоза у больных СД 1 типа осуществлялся при помощи простой линейной регрессии. При этом в качестве зависимой переменной выступали показатели активности плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза через 24 месяца контрацепции. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Репродуктивное поведение женщин с СД 1 типа

На основании анкетирования соответственно 200 и 186 женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах, был произведен сравнительный анализ данных частоты и характера использования различных методов контрацепции. Значительная часть женщин в репродуктивном периоде состоит в браке. По данным анкетирования из 200 пациенток с сахарным диабетом 1 типа в раннем репродуктивном периоде 102 (52,0%) были замужем или имели одного полового партнера. Из 186 женщин с СД 1 типа в позднем репродуктивном периоде 118 (63,4%) состояли в браке. Первая менструация (менархе) у 95 (47,5%) из 200 женщин с СД 1 типа раннего репродуктивного периода наступила в 13-14 лет (средний возраст $13,3 \pm 2,7$ лет), в отличие от общепопуляционного возраста менархе – 12,5 лет. Среди 186 женщин с СД 1 типа в позднем репродуктивном периоде у 136 (18%) первая менструация отмечалась в 13,6 лет (средний возраст $13,2 \pm 1,2$ лет). Длительность менструального цикла у женщин с сахарным диабетом 1 типа в раннем репродуктивном периоде составляет $28,7 \pm 3,2$ дней, а в позднем репродуктивном периоде $25,9 \pm 5,3$ дней. Нарушения менструального цикла (олигоменорея, мено- и метроррагии) отмечается у 72 (36%) пациенток с СД 1 типа в раннем репродуктивном периоде и у 68 (36,6%) женщин с СД 1 типа в позднем репродуктивном периоде. На вопрос о частоте половых контактов в неделю женщины с сахарным диабетом 1 типа в раннем репродуктивном возрасте ответили следующим образом: 94 (47%) пациенток имели 1-2 половых контакта в неделю, 68 (34%) - более 3-х в неделю, 38 (19%) – реже 1 контакта в неделю. Женщины с сахарным диабетом 1 типа в позднем репродуктивном периоде отметили, что 1-2 половых контактов в неделю имеют 94 (50,5%) пациенток, более 3-х - 24 (12,9%), а реже одного раза в неделю – 68 (36,6%) женщин. Из опроса женщин с сахарным диабетом 1 типа следует, что частота коитусов снижается с переходом пациенток в поздний репродуктивный возраст, но данная тенденция не связана с основным заболеванием. По данным анкетирования 162 (81%) женщин с СД 1 типа в раннем репродуктивном периоде и 145 (77,9%) женщин с СД 1 типа в позднем репродуктивном периоде имеют только одного ребенка из-за состояния здоровья и ухудшения качества жизни. Среди пациенток с сахарным диабетом маммографическое исследование или УЗИ молочных желез проводили 86 (22,3%) женщин менее 1 года назад, 15 (3,9%) - в течение последних 2-х лет, 46 (10,8%) – в течение 3-х лет, 16 (4,1%) – в течение последних 5 лет, 12 (3,1%) – в течение последних 10 лет и 211 (54,7%) – никогда не проходили маммографическое исследование.

Сравнительный анализ использования контрацептивных средств у женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах

Сравнительный анализ частоты и характера использования контрацептивных средств в раннем и позднем репродуктивном периодах у женщин с СД 1 типа представлен в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты и характера использования контрацептивных средств у пациенток с СД 1 типа

n=386

Методы контрацепции	Ранний репродуктивный период n=200	Поздний репродуктивный период n=186
Традиционные	49 (24,5 %),	57 (30,6 %),
• прерванный coitus	14 (28,6 %)	21 (36,8 %)
• condom	22 (44,9 %)	24 (42,1 %)
• календарный метод	2 (4,1 %)	3 (5,3 %)
• спермициды	11 (22,4 %)	9 (15,8 %)
Современные	143 (71,5 %)	103 (55,4 %)
• КОК	89 (62,2 %)	49 (47,6 %)
• ВМС	54 (37,8 %)	54 (52,4 %)
Хирургическая стерилизация	0 (0 %)	5 (2,7 %)
Не применялись	8 (4 %)	21 (11,3 %)

Анализ мотивации отказа от использования современных высокоэффективных обратимых методов контрацепции у 386 женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах выявил, что 79 (20,5 %) женщин считали, что они уже не могут иметь детей; 237 (61,4 %) – использование КОК приведёт к ухудшению показателей углеводного обмена и/или прибавке массы тела; 134 (34,7 %) - возникновению онкологических заболеваний; 97 (25,1 %) – мотивировали отказ «мнением» родственников и/или других врачей; а 62 (16,1 %) - затруднялись ответить.

При этом из 106 женщин, использующих низкоэффективные методы контрацепции, данное положение устраивало лишь 23 (20,7 %) пациенток. При прохождении клиничко-лабораторного обследования с целью возможного использования высокоэффективных методов контрацепции из 386 женщин с СД 1 типа данные методы предупреждения фертильности были абсолютно возможны – у 182 (47,1 %) женщин; относительно возможны у 93 (24,1 %) пациенток.

На фоне длительного применения низкодозированных КОК у женщин с СД 1 типа раннего и позднего репродуктивного периодов было выявлено достоверно значимое повышение инсулинопотребности на 19,6% и 20,6%, соответственно, в сравнении с исходными значениями. В группе контроля на фоне коррекции фертильности изменения изучаемого показателя носили достоверно не значимый характер. В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена положительная взаимосвязь длительности заболевания с антропометрическими показателями у женщин в позднем репродуктивном периоде (табл. 3).

Таблица 3

Корреляции между длительностью СД и антропометрическими показателями

n=386

	Пациентки в раннем репродуктивном периоде	Пациентки в позднем репродуктивном периоде
ИМТ	R = 0,31, p > 0,05	R = 0,51, p < 0,01
ОТ	R = 0,28; p > 0,05	R = 0,47; p < 0,05
Коэффициент ОТ/ОБ	R = 0,33; p > 0,05	R = 0,44; p < 0,05

При сравнительном анализе показателей липидного спектра у 96 (48%) женщин с СД 1 типа раннего репродуктивного периода и у 119 (63,9%) пациенток позднего репродуктивного периода была выявлена гиперлипидемия IIa типа (уровень ОХС составил в среднем - $6,89 \pm 1,78$ ммоль/л и $7,37 \pm 1,89$ ммоль/л, соответственно).

В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена положительная взаимосвязь длительности заболевания с уровнем ОХС, холестерина ЛПНП и триглицеридов в сыворотке крови у женщин в раннем и позднем репродуктивном периоде (табл. 4).

Таблица 4

Корреляции между длительностью СД и показателями липидного обмена

	Пациентки в раннем репродуктивном периоде	Пациентки в позднем репродуктивном периоде
Общий холестерин	R = 0,48, p < 0,05	R = 0,52, p < 0,01
Холестерин ЛПНП	R = 0,55; p < 0,01	R = 0,61; p < 0,001
Холестерин ЛПВП	R = 0,28; p > 0,05	R = 0,22; p > 0,05
Триглицериды	R = 0,31; p > 0,05	R = 0,45; p < 0,05

Таблица 5

Содержание триглицеридов в динамике у женщин с СД 1 типа в позднем репродуктивном периоде на гормональной и внутриматочной контрацепции в контрольных группах

n=233

Группа, n – кол-во участниц	Исходно	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Гормональная контрацепция n=144					
«Логест» (n = 23)	0,92 ± 1,13	0,90 ± 0,79	0,88 ± 0,95	0,90±1,01	0,91 ± 0,99
«Ярина» (n = 21)	0,83 ± 1,21	0,87 ± 1,09	0,88 ± 0,78	0,86±0,75	0,95 ± 1,57*
«Нова Ринг» 21/7 (n = 25)	0,88 ± 1,11	0,84 ± 1,03	0,86 ± 0,78	0,89±0,74	0,85 ± 1,23
«Нова Ринг» 42/7 (n = 25)	0,84 ± 0,75	0,86 ± 0,99	0,89 ± 1,12	0,83±0,87	0,83 ± 0,90
«Нова Ринг» 84/7 (n = 25)	0,85 ± 0,92	0,85 ± 0,95	0,84 ± 0,73	0,85±0,80	0,87 ± 1,08
«Нова Ринг» 357/7 (n = 25)	0,87 ± 0,97	0,88 ± 0,94	0,88 ± 1,01	0,90±0,72	0,88 ± 0,83
Внутриматочная контрацепция n = 42					
«Нова-Т» (n = 21)	0,89 ± 0,75	0,91 ± 0,39	0,92 ± 0,96	0,90±0,58	0,94 ± 0,36
«Мирена» (n = 21)	0,86 ± 0,29	0,88 ± 0,95	0,89 ± 0,59	0,86±0,29	0,88 ± 0,58
Контрольная группа					
Больные СД (n=21)	0,91 ± 0,65	0,92 ± 0,77	0,88 ± 0,71	0,90±0,64	0,85 ± 0,93
Здоровые женщины (n=26)	0,93 ± 0,73	0,90 ± 1,00	0,94 ± 0,85	0,92±0,76	0,92 ± 0,81

*p < 0,05 по сравнению с исходными значениями (критерий Ньюмена – Кейлса)

Как видно из табл. 5, у женщин позднего репродуктивного периода на контрацепции препаратом «Ярина» отмечалось статистически достоверное повышение на 14,4 % по сравнению с исходными значениями) содержания ТГ в плазме крови через 24 месяца контрацепции (p=0,046; критерий Ньюмена-Кейлса). Применение иных методов гормональной и внутриматочной контрацепции не приводило к существенным изменениям уровня триглицеридов.

В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена положительная взаимосвязь длительности основного заболевания с содержанием фибриногена в плазме крови (табл. 6).

Таблица 6

Корреляции между длительностью СД и показателями активности плазменного звена системы гемостаза

n=386

	Пациентки в раннем репродуктивном периоде	Пациентки в позднем репродуктивном периоде
Протромбиновое время	R = 0,17, p > 0,10	R = -0,05, p > 0,10
Тромбиновое время	R = 0,09, p > 0,10	R = 0,12, p > 0,10
Фибриноген	R = 0,37, p < 0,05	R = 0,42, p < 0,01
Каолиновое время	R = 0,20, p > 0,10	R = 0,03, p > 0,10
Антитромбин III	R = 0,11, p > 0,10	R = -0,03, p > 0,10

Во всех подгруппах женщин репродуктивного периода с СД 1 типа до применения контрацептивных средств было выявлено увеличение активности антитромбина III, составившее от 28,8% до 35,1% (в среднем 31,7%), при сравнениями с показателями контрольной группы здоровых женщин. В дальнейшем на фоне применения различных режимов гормональной и внутриматочной контрацепции активность антитромбина III во всех изученных группах больных сахарным диабетом достоверно не изменялась.

У больных СД 1 типа, вошедших в контрольную группу, на момент включения в исследование также отмечалось повышение активности протромбина III на 34,7% по сравнению с контрольной группой. В течение всего периода наблюдения существенной динамики активности антитромбина III отмечено не было. У здоровых женщин в течение всего периода наблюдения активность антитромбина III находилась в пределах физиологической нормы (71-115%).

Таким образом, сравнительный анализ показателей системы гемостаза у всех обследованных женщин выявил нарушения её функционального состояния в сторону повышения показателей внутрисосудистого свёртывания. У 354 (91,7 %) женщин с СД 1 типа было выявлено увеличение активности антитромбина III, составившее в среднем 37,3 %, при сравнениями с показателями нормативных значений.

Изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза у женщин с СД 1 типа и уровнем HbA_{1c} > 7,5 % показало достоверно значимое повышение функциональной активности кровяных пластинок ($p < 0,05$). Так же была обнаружена связь гипергликемии и гиперлипидемии с активностью тромбоцитов. Суммарное число активных форм тромбоцитов положительно коррелировало с уровнем HbA_{1c} % ($r = 0,54$) и содержанием общего холестерина ($r = 0,52, p < 0,05$); а также ХС ЛПНП ($r = 0,47, p < 0,05$).

В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена положительная взаимосвязь между длительностью основного заболевания и общим количеством активных форм тромбоцитов (табл. 7).

Таблица 7.

Корреляции между длительностью СД и показателями активности тромбоцитарного звена системы гемостаза

n=386

	Пациентки в репродуктивном периоде	Пациентки в позднем репродуктивном периоде
Сумма активных форм тромбоцитов	R = 0,37, p < 0,05	R = 0.42, p < 0,01
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты	R = 0,16, p > 0,05	R = 0,09, p > 0,05
Количество малых агрегатов	R = 0,11, p > 0,10	R = 0,05, p > 0,10
Количество средних агрегатов	R = 0,07, p > 0,10	R = 0,10, p > 0,10

Количество активированных форм тромбоцитов (дискоэхиноциты, сфероциты, сферорэхиноциты) до начала терапии во всех группах было сопоставимым и находилось в пределах нормальных значений (7,9-17,7% от общего числа тромбоцитов).

Изучение факторов, влияющих на риск сосудистого тромбоза у больных сахарным диабетом 1 типа

Результаты линейного регрессионного анализа зависимости концентрации фибриногена от различных факторов у женщин с СД 1 типа в репродуктивном периоде представлены в табл. 8.

Таблица 8.

Линейная регрессия концентрации фибриногена у женщин с СД 1 типа в репродуктивном периоде.

Показатель	b ₀	b ₁	se (b)	F	p
Длительность заболевания	2,7	0,60	0,19	6,65	< 0.01
Гликированный гемоглобин (при включении в исследование)	2,9	0,45	0,20	4,94	< 0.05
Общий холестерин (при включении в исследование)	2,8	0,57	0,22	5,10	< 0.05
Триглицериды (при включении в исследование)	2,9	0,27	0,21	1,60	> 0,10
Уровень фибриногена (при включении в исследование)	2,8	0,33	0,21	2,47	<0,10
Доза эстрогенового компонента	3,0	0,52	0,20	5,03	< 0.05

Установлено, что на содержание фибриногена в крови женщин репродуктивного периода в конце исследования достоверное воздействие оказывают длительность заболевания, исходный уровень гликированного гемоглобина, исходный уровень общего холестерина, и доза эстрогенового компонента в составе контрацептивного средства. Кроме того, близким к статистически достоверному является влияние исходного уровня фибриногена. После включения в множественную регрессионную модель всех факторов, продемонстрировавших значимые соотношения с уровнем фибриногена, воздействие длительности заболевания и гликированного гемоглобина на содержание фибриногена в конце исследования остается статистически достоверным. Зависимость концентрации фибриногена от содержания холестерина и дозы эстрогенового компонента в множественном регрессионном анализе утрачивает статистическую значимость (табл. 9).

На фоне длительного применения низкодозированных КОК в пероральном режиме у женщин с СД 1 типа раннего репродуктивного и позднего репродуктивного периодов было выявлено достоверно значимое повышение инсулинопотребности на 19,6% и 20,6%, соответственно, в сравнении с исходными значениями. В группе контроля на фоне коррекции фертильности изменения изучаемого показателя носили достоверно не значимый характер.

Множественная линейная регрессия концентрации фибриногена у женщин с СД 1 типа в репродуктивном периоде.

$b_0 = 2,9$	b_k	se (b_k)	t	p
Гликированный гемоглобин (при включении в исследование)	0,44	0,16	2,78	< 0.05
Длительность заболевания	0,40	0,18	2,16	< 0.05
Общий холестерин (при включении в исследование)	0,25	0,17	1,58	> 0.10
Доза эстрогенового компонента	0,15	0,20	0,73	> 0.10

Таким образом, сопоставление степени влияния показателей липидного и углеводного обмена на уровень фибриногена показало, что на уровень фибриногена у женщин репродуктивного периода влияют в основном длительность и степень компенсации основного заболевания. Выявленная зависимость внутрисосудистой активации тромбоцитов у женщин с СД 1 типа от дозы эстрогенового компонента утрачивает значимость при множественном регрессионном анализе, (т.е. воздействие эстрогенов не является самостоятельным, а зависит от течения сахарного диабета). Соответственно, использование гормональных контрацептивных препаратов при СД 1 типа может являться фактором риска развития венозного тромбоза у женщин с неудовлетворительной компенсацией СД.

Сопоставление степени влияния показателей липидного и углеводного обмена на внутрисосудистую активацию тромбоцитов показало, что в увеличении суммы активных форм тромбоцитов, повышение уровня общего холестерина имело большее значение, чем уровня HbA_{1c}%. Выявленная зависимость внутрисосудистой активации тромбоцитов у женщин с СД 1 типа от дозы эстрогенового компонента теряет статистическую значимость при множественном регрессионном анализе, (т.е. неблагоприятное воздействие эстрогенов не является самостоятельным, а зависит от других факторов). Соответственно, использование гормональных контрацептивных препаратов женщинами с СД 1 типа может являться фактором риска развития венозного тромбоза у женщин с наличием гиперлипидемии и/или с наличием нарушений гемостаза до назначения контрацептивного средства.

На фоне длительного использования гормональной релизинг-системы с интравагинальным путём введения большинство внеплановых кровотечений ограничивалось мажущими кровянистыми выделениями, при этом на более продолжительных режимах было больше дней мажущих выделений (табл. 10).

Таблица 10.

Число дней кровотечений и мажущих выделений (по 91-дневным интервалам*) во время использования кольца и в 7 дневные перерывы

n=209

Контрацептивный режим	День 1-91	День 92-182	День 92-182	День 92-182
Общее число дней кровотечений Медиана (25%, 75%)				
28-дневный цикл n=55	7,5 (5,10)	7 (5,9)	6,5 (5,9)	8 (5,11)
49-дневный цикл n=52	4 (3,5)	6 (4,8)	5 (3,8)	6 (3,8)
91-дневный цикл n=50	4 (2,7)	3 (2,7)	3 (0,5)	2 (0,4)
364-дневный цикл n=52	0 (0,3)	0 (0,4)	0 (0,5)	3,5 (0,7)
Общее число дней мажущих выделений † Медиана (25%, 75%)				
28-дневный цикл	8 (6,11)	7 (6,9)	7 (6,9)	9 (7,13)
49-дневный цикл	6 (3,11)	6 (4,9)	6 (4,10)	6 (4,9)
91-дневный цикл	10 (4,21)	6 (2,14)	7 (3,14)	5 (2,12)
364-дневный цикл	10 (2,16)	12 (4,27)	11 (5,19)	10 (4,18)
Общее число дней кровотечений/мажущих выделений † Медиана (25%, 75%)				
28-дневный цикл	15 (13,19)	14 (12,16,5)	14 (11,17)	17 (15,21)
49-дневный цикл	9 (6,16)	11 (10,15)	11 (9,16)	11 (9,14)
91-дневный цикл	17 (8,31)	10 (5,22,5)	10 (6,20)	7 (5,18)

цикл				
364-дневный цикл	12 (4,21)	15 (5,33)	13 (6,26)	14 (8,23)
*Число дней кровотечений отмены зависело от режима применения				
†Мажущие выделения определяются как кровянистые выделения, требующее не более одной прокладки или тампона в день.				

Таблица 11.

Побочные эффекты различных методов контрацепции у женщин с СД 1 в раннем и позднем репродуктивном периодах

n=386

Побочные эффекты	Репродуктивный период n=200	Поздний репродуктивный период n=186
Гормональная контрацепция	n=156	n=144
Отсутствуют	51 (32,7 %)	47 (32,6 %)
Нагрубание и болезненность молочных желез	67 (42,9 %)	53 (36,8 %)
Тянущие боли в нижних конечностях	16 (10,2 %)	17 (11,8 %)
Боли в правом подреберье	7 (4,5 %)	12 (8,3 %)
Аллергические реакции	0	0
Выделения из половых путей	113 (72,4 %)	65 (45,1 %)
ВМС	n=44	n=42
Нарушения менструального цикла	9 (20,4 %)	13 (30,9 %)
Болевой синдром	11 (25 %)	9 (21,4 %)

Среди 300 пациенток использующих гормональную контрацепцию – 98 (32,6 %) не отмечали каких - либо её побочных эффектов (табл. 11).

Сопоставление характеристик пациенток с СД 1 типа с осложненным (1-я группа) и неосложненным (2-я группа) течением внутриматочной контрацепции, не выявило достоверно значимых различий в степени компенсации СД: 1 группа НБА_{1с} – 9,1 ± 1,2 %; 2 группа – 9,5 ± 0,8. Сравнительный анализ осложнений и побочных эффектов у женщин использующих в качестве контрацепции ЛНГ-ВМС «Мирена» выявил следующее. Основными осложнениями и побочными эффектами были: во-первых – трудности «механического» характера при её постановке – 11 (26,2 %) женщин. При этом все 11 пациенток не имели в прошлом самостоятельных родов и 9 из них - прерываний беременности на ранних сроках. В связи с вышеперечисленным

постановка ВМС осуществлялась при условии местной анестезии и расширения цервикального канала расширителями Гегара.

На втором месте был болевой синдром, выявляемый у 13 (30,9 %) пациенток, возникший сразу после постановки внутриматочного средства и исчезнувший самостоятельно через $3,7 \pm 1,3$ месяцев. 1 (2,4 %) женщина, использовавшая ЛНГ-ВМС «Мирена» отметила появление *asnae vulgaris* в области спины и лица в первый месяц контрацепции, исчезнувшее самостоятельно через 1 месяц контрацепции.

ВЫВОДЫ:

1. Сексуальная активность женщин с сахарным диабетом 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периоде в 47% и 50,5%, соответственно не отличается от сексуальной активности их сверстниц без диабета. По данным анкетирования 52,0% женщин с СД 1 типа в раннем репродуктивном периоде были замужем или имели одного полового партнера; в позднем репродуктивном периоде 63,4% состояли в браке и отвечали требованиям моногамности. 81% женщин с СД 1 типа в раннем и 77,9% женщин с СД 1 типа в позднем репродуктивном периоде имели только одного ребенка из-за состояния здоровья и ухудшения качества жизни.

2. У женщин с сахарным диабетом 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах частота использования «традиционных» малоэффективных методов контрацепции высока и составляет 24,5% и 30,6%, соответственно по сравнению с группой контроля (18%). Применение ВМС с левоноргестрелом существенно реже сопровождается побочными эффектами у 30,9 % женщин с СД 1 типа, однако их постановка в значительном числе случаев сопряжена с техническими трудностями у 26,2% пациенток.

3. Применение низкодозированных КОК в пероральном режиме у женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах вызывает неблагоприятные изменения липидного спектра крови уже через 6 месяцев использования: достоверное повышение уровня триглицеридов на 12,3% и 14,4%, соответственно, и системы гемостаза, сопряженные с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: повышение внутрисосудистой активации тромбоцитов в виде увеличения суммы активных форм тромбоцитов на 15,5% и 16,8%, соответственно (в группе контроля данный показатель достоверно не изменялся).

4. Применение низкодозированных КОК в пероральном режиме у женщин с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах уже через 6 месяцев использования вызывает неблагоприятные изменения системы коагуляции, сопряженные с

повышенным риском венозного тромбоза в виде статистически значимого повышения уровня фибриногена в плазме на 20,7 % и 21,9%, соответственно (в группе контроля существенная динамика содержания фибриногена в плазме крови не выявлялась).

5. На фоне длительного применения низкодозированных КОК у женщин с СД 1 типа раннего и позднего репродуктивного периодов было выявлено достоверно значимое повышение инсулинопотребности на 19,6% и 20,6%, соответственно, в сравнении с исходными значениями. В группе контроля на фоне коррекции фертильности изменения изучаемого показателя носили достоверно не значимый характер.

6. Наилучшая переносимость отмечена при использовании парентерального пути введения половых стероидов, а именно вагинального кольца в режимах 21/7 и 42/7 у 32,6% и у 32,7% женщин. Использование данного метода контрацепции не приводило к изменениям со стороны углеводного, липидного обмена и системы гемокоагуляции/фибринолиза у 89,6% и 92,4% женщин с СД 1 типа раннего и позднего репродуктивного периода в долгосрочном режиме в течение 24 месяцев использования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует широко пропагандировать применение современных эффективных методов контрацепции с парентеральным путём введения женщинам с СД 1 типа в раннем и позднем репродуктивном периодах.
2. Наиболее оправданным с точки зрения эффективности и безопасности является использование интравагинального кольца и ВМС.
3. На фоне использования низкодозированных КОК необходим контроль триглицеридов (желательно – всего липидного спектра: ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) не реже, чем 1 раз в 6 месяцев.
4. У женщин с СД 1 типа, принимающих низкодозированные КОК более года, необходимо контролировать содержание фибриногена и активность тромбоцитов не реже, чем 1 раз в 6 месяцев.
5. В случае развития декомпенсации основного заболевания целесообразно отменить КОК и перейти к использованию иных методов контрацепции, желательно с парентеральным путём введения.
6. В случае невозможности использования ВМС альтернативой может быть применение вагинального кольца в индивидуально приемлемом режиме.

Список публикаций:

1. Григорян О.Р., Клинышкова Е.В., Андреева Е.Н. «Контрацепция у женщин с сахарным диабетом» // Научно-практическое руководство, 2-ое издание (дополненное), Москва, 2008.
2. Клинышкова Е.В., Григорян О.Р., Андреева Е.Н.
«Контрацепция у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде» (Обзор литературы) // Проблемы репродукции, № 4, с. 59-64, 2008г.
3. Григорян О.Р., Клинышкова Е.В., Андреева Е.Н.
«Сравнительный анализ влияния комбинированных оральных контрацептивов на углеводный и липидный обмена у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде». // Гинекология, №, 5, с.38-47, 2008.
4. Григорян О.Р., Клинышкова Е.В., Андреева Е.Н.
«Углеводный обмен у женщин с сахарным диабетом 1 типа при использовании вагинальной рилизинг-системы» // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, №3, Т.8 с.44-51, 2009.
5. Григорян О.Р., Клинышкова Е.В., Андреева Е.Н.
Влияние на углеводный обмен и анализ приемлемости (контроль менструального цикла) пролонгированных режимов вагинальной рилизинг-системы «НоваРинг» в сравнении со стандартным (21/7) у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде.// Гинекология, Т.11,2, с. 32-38, 2009.
6. Григорян О.Р., Клинышкова Е.В., Андреева Е.Н.
«Влияние на систему гемостаза/фибринолиза, а также оценка риска венозного тромбоза современных контрацептивных средств у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде» // Проблемы репродукции, № 1 , с.7-18, 2010.

Тезисы:

1. Olga R. Grigoryan¹, Elena V. Klinishkova², Tatyana A. Ponomaryova¹, Elena N. Andreeva¹, & Galina A. Melnichenko¹ «Use of the NuvaRing® hormone-releasing system in late reproductive-age women with type 1 diabetes mellitus» // p. 356, EASD, Roma, Italy.
2. Olga R. Grigoryan¹, Elena V. Klinishkova², Elena N. Andreeva¹

«Use of the NuvaRing® hormone-releasing system in late reproductive-age women with type 1 diabetes mellitus»// 8th European Congress on Menopause (EMAS), A-115-0006-00029, London,UK,May, № 29, p. 14, 2009.

3. Elena V. Klinyshkova, Olga R. Grigoryan, Elena N. Andreeva. «NuvaRing® use and association with carbohydrate metabolism and diabetes mellitus, type 1, in late reproductive-age women.» 13th Human Reproduction, Venice, Italy, C-123, № 236, p. 126, 2009.

Список сокращений

ВМС – внутриматочное контрацептивное средство

ДР – диабетическая ретинопатия

ДН – диабетическая нефропатия

ДП – диабетическая полинейропатия

СД – сахарный диабет

ИМТ – индекс массы тела

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ОТ – окружность талии

ОБ – окружность бёдер

ТГ – триглицериды

ХС ЛПВП – холестерина липопротеиды высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерина липопротеиды низкой плотности