Gynekology5(2008).qxd 12/1/08 2:14 PM Page 23

Сравнительный анализ влияния комбинированных оральных контрацептивов на углеводный и липидный обмен у женщин с сахарным диабетом типа I в репродуктивном периоде

О.Р.Григорян, Е.В.Клинышкова, Е.Н.Андреева*
ФГУ Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения и социального развития РФ;
**ГКБ №31 Департамента здравоохранения г. Москвы*

В настоящее время основным и наиболее значимым фактором, определяющим перинатальную смертность, частоту акушерских и гинекологических осложнений, а также скорость прогрессирования сосудистых осложнений у беременных с сахарным диабетом (СД), является степень компенсации углеводного обмена с первых дней беременности. Проспективное кооперированное исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) показало, что беременность у женщин с СД типа I значительно повышает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений основного заболевания (ретинопатия, нефропатия) [1, 2]. Женщины с СД нуждаются в тщательном планировании беременности с использованием современных высокоэффективных методов контрацепции, к которым относятся гормональные и внутриматочные методы контроля фертильности. Однако среди женщин с СД наиболее популярны малоэффективные барьерные и естественные методы контрацепции (64%), в то время как гормональные контрацептивы используют лишь 10% женщин с СД (в основном короткими курсами с лечебной целью). Это приводит к тому, что 60% беременностей у данной категории больных оказываются незапланированными; 48% из них заканчиваются медицинским абортом, который у каждой второй женщины вызывает декомпенсацию СД, у 56% осложняется кровотечением и у 17% – воспалением матки и яичников [3, 4].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) характеризуются высокой контрацептивной надежностью, хорошей переносимостью, доступностью и простотой применения, обратимостью действия (у большинства женщин фертильность восстанавливается в течение 1–12 мес после прекращения приема). Они обеспечивают адекватный контроль менструального цикла и ряд других лечебных и профилактических эффектов. К недостаткам КОК относятся необходимость мотивации женщины и самодисциплины, а также ограничения к применению, обусловленные состоянием здоровья.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2004 г., 3-е издание) КОК абсолютно противопоказаны при выраженных сосудистых осложнениях диабета или продолжительности СД более 20 лет (3/4 класс приемлемости использования КОК). У женщин с СД без выраженных микро- и макрососудистых осложнений и некурящих преимущества применения КОК превалируют над их риском (2 класс приемлемости использования КОК) [5, 6].

По данным зарубежных исследователей, при использовании высокодозированных КОК (содержание этинилэстрадиола >35 мкг) или КОК, содержащих прогестагены с андрогенным эффектом, обычно снижается толерантность к глюкозе и увеличивается инсулинорезистентность. Низкодозированные КОК (содержание этинилэстрадиола ⩽35 мкг) в большинстве случаев не нарушают толерантность к глюкозе, хотя и эти препараты могут незначительно повышать инсулинорезистентность [7, 8]. Прогестагены третьего поколения (гестоден) снижают клиренс инсулина, а второго (левоноргестрел) усиливают вторую фазу секреции инсулина в среднем на 60–90% [8, 9].

Цель исследования – оценить влияние и эффективность современных низкодозированных контрацептивных средств с разными дозами эстрогенового компонента и разными прогестагеновыми компонентами, а также внутриматочных контрацептивных средств на углеводный и липидный обмен у женщин с СД типа I в репродуктивном периоде.

Критерии исключения

- СД типа I и II в состоянии декомпенсации, кетоацидоз
- Наличие в анамнезе инфаркта миокарда и/или острой тромбоэмболии в течение 1 года до начала исследования
- Повышенный уровень креатинина и мочевины в крови
- Узловая форма кистозно-фиброзной мастопатии
- Наличие на момент исследования онкологических заболеваний
- Отсутствие навыков самоконтроля СД
- 3/4-й класс приемлемости использования КОК (ВОЗ, 3-е издание, 2004)

Общее и специальное клиническое обследование

Общее клиническое обследование включало: сбор анамнестических данных, общий и гинекологический осмотры. Все женщины до приема пероральных контрацептивных средств, а затем с интервалом в 12 мес и в конце исследования проходили офтальмологическое исследование. Изменения на глазном дне оценивали в соответствии с классификацией стадий диабетической ретинопатии M.Porta и E.Kohner (1991 г.). Сравнительный анализ на фоне применения контрацептивных средств проводился исходно, через 12, 24, 48 и 60 мес после начала лечения.

Лабораторно-инструментальное обследование

Все лабораторные исследования выполнялись в период 2005–2008 гг. в лабораториях биохимии и гормонального анализа ФГУ ЭНЦ Министерства здравоохранения и социального развития РФ (рук. отделения – проф. А.В.Ильин). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1C}; в %) определяли с помощью жидкостной хроматогра-

Gynekology5(2008).qxd 12/1/08 2:14 PM Page 24

Таблица 1. Динамика концентрации гликированного гемоглобина (в %) у женщин с СД типа I на фоне разных методов контрацепции (n=114)

Группа	Исходно	Время применения контрацепции, мес				
		6	12	24	48	60
Гормональная контрацепция						
Марвелон (n=24)	7,4±0,6	7,2±0,8	7,6±0,8	7,4±0,2		
Фемоден (n=22)	7,4±0,5	7,7±0,2	7,6±0,9	7,6±0,8		
Внутриматочная контрацепция						
Т-образная ВМС (n=68)	7,8±0,3	7,7±0,8	7,9±0,2	7,5±0,6	7,8±0,7	7,6±0,4

Примечание. n – количество участниц.

фии под давлением (нормальный уровень – 4,5–6,2%).

Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли имуноферментными методами. Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле W.Friedewald и соавт. (1972 г.). Для оценки атерогенных свойств крови использовали холестериновый индекс атерогенности, предложенный А.Н.Климовым (1977 г.). Гиперлипидемию выявляли с помощью критериев Американской ассоциации сердца (1994 г.) и критериев, содержащихся в рекомендациях ВОЗ (1995, 1998 г.). Тип гиперлипидемии определяли с использованием классификации, предложенной D.Fredrickson и соавт. (1967 г.) и одобренной ВОЗ (J.Beaumont и соавт., 1970). Риск прогрессирования сосудистых осложнений СД в зависимости от уровня липидов крови выявляли с помощью критериев European Diabetes Policy Group (1998 г.).

С целью контрацепции методом случайной выборки 114 женщинам с СД типа I репродуктивного возраста назначали следующие препараты:

1) Марвелон ("Органон", Нидерланды) – этинилэстрадиола 30 мкг и дезогестрел 150 мкг;

2) Фемоден ("Байер Шеринг", Германия) – этинилэстрадиола 30 мкг и гестодена 75 мкг;

3) внутриматочное средство (ВМС) Т-Cu–380 ("Leiras", Финляндия).

В состав КОК вошли этинилэстрадиол в дозе 30 мкг, а также различные прогестагеновые компоненты: дезогестрел (в дозе 150 мкг) и гестоден в дозе 75 мкг.

В 1-ю группу вошли 24 женщины с СД типа I, принимавшие препарат Марвелон ("Органон", Нидерланды; 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела), во 2-ю – 22 женщины с СД I типа, получавшие Фемоден ("Байер Шеринг", Германия; 30 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена), в 3-ю – 68 женщин с СД типа I, использующие Т-образное медьсодержащее ВМС (Т – Cu–380; "Leiras") Финляндия.

В зависимости от исходного уровня ХС в сыворотке крови женщины, вошедшие в 3-ю группу, были разделены на 2 подгруппы: в подгруппу А вошли 30 женщин с СД типа I и уровнем ОХС⩽5,2 ммоль/л (среднее значение – 3,6±1,3 ммоль/л); в подгруппу Б – 38 женщин с уровнем ОХС⩾5,2 ммоль/л (среднее – 6,81±0,96 ммоль/л).

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ "Statistika for Windows 5.5" (StatSoft Inc., 1999). Количественные показатели представлялись в виде среднего значения ± стандартное отклонение, качественные показатели – в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от количества обследованных в соответствующей группе или от общего числа обследованных. Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Сравнение количественных показателей в разных группах осуществляли с помощью критерия Краскала–Уоллиса (для трех и более групп) или Манна–Уитни (для двух групп). Изменения количественных показателей в разные сроки лечения оценивали с помощью критерия Фридмана (для трех временных точек и более) или парного критерия Вилкоксона (для двух временных точек). При выявлении достоверных различий множественное сравнение проводили с использованием критерия Ньюмена–Кейлса. Сравнение качественных показателей осуществлялось с помощью критерия χ^2. Достоверным считался уровень значимости $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние на углеводный обмен

Сравнительный анализ показателей углеводного обмена на фоне приема разных методов контрацепции у пациенток с СД типа I представлен в табл. 1.

Сравнительный анализ уровня гликированного гемоглобина в группе женщин с СД типа I выявил, что во всех подгруппах пациенток изменения носили статистически недостоверный характер (критерий Фридмана).

Влияние на индекс массы тела

Сравнительный анализ влияния разных методов контрацепции на индекс массы тела (ИМТ), окружность талии – ОТ (в см) и коэффициент (ОТ/ОБ) у больных СД типа I с ожирением и нормальной массой тела выявил следующее. Исходно в группе больных СД типа I с нормальной массой тела, получавших КОК, ИМТ составил 24,2±2,8 кг/м^2; через 6 мес – 26,4±2,2 кг/м^2 ($p<0,05$); через 12 мес – 26,1±1,9 кг/м^2 ($p<0,05$); через 24 мес – 25,9±2,3 кг/м^2. Увеличение массы тела в данной группе пациенток через 6 мес приема КОК составило 3,8±1,4 кг; через 12 мес – 3,9±1,3 кг (по сравнению с исходными значениями). В дальнейшем изменения массы тела носили статистически недостоверный характер (по критерию Фридмана). В данной подгруппе выявлено и статистически достоверное увеличение потребности в инсулине: на 10,8±3,6 ЕД/сут через 6 мес и на 8,4±4,2 ЕД/сут через 12 мес. ОТ (в см) до лечения в обследуемой группе женщин составляла 82,2±2,6 см, через 6 мес – 84,3±3,4 см, через 12 мес – 83,4±2,8 см, через 24 мес – 82,8±3,1 см. Коэффициент ОТ/ОБ исходно составил 0,76±0,08; через 6 мес – 0,78±0,04; через 12 мес – 0,79±0,02; через 24 мес – 0,78±0,06, что являлось (по критерию Фридмана) статистически недостоверным.

В группе пациенток с СД типа I и ожирением, использующих гормональную контрацепцию, различия в ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ носили достоверно незначимый характер. Так, ИМТ до начала контрацепции составил 33,2±2,1 кг/м^2, через 6 мес – 32,8±2,5 кг/м^2, через 12 мес – 33,1±3,6 кг/м^2, через 24 мес – 33,3±2,2 кг/м^2. ОТ исходно составил 101,7±4,3 см, через 6 мес – 103,2±5,6 см, через 12 мес – 102,4±4,3 см, через 24 мес – 102,6±3,7 см. Однако увеличение среднесуточных доз препаратов инсулина по сравнению с исходными данными оказалось достоверно значимым (критерий Фридмана) и составило через 6 мес 4,2±1,8 ЕД/сут, через 12 мес – 6,1±2,4 ЕД/сут, через 24 мес – 5,6±1,4 ЕД/сут ($p<0,05$, критерий Ньюмена–Кейлса). Соотношение ОТ/ОБ исходно составило 0,94±0,4, через 6 мес – 0,96±0,6, через 12 мес – 0,96±0,8; через 24 мес – 0,95±0,6.

В подгруппах больных СД типа I, использующих внутриматочную контрацепцию (n=68), ИМТ у женщин с ожирением исходно равнялся 33,2±2,1 кг/м^2; ОТ – 101,7±4,3 см, ОТ/ОБ – 0,94±0,4. На фоне использования указанного метода контрацепции досто-

Gynekology5(2008).qxd 12/1/08 2:14 PM Page 25

Таблица 2. Характеристика липидного спектра крови при использовании с целью контрацепции препарата Фемоден

Показатель (n=22)	Исходно	Время приема препарата, мес			
		3	6	12	24
ОХС, ммоль/л	7,86±1,87	7,76±1,14*	6,93±0,87*	6,97±1,17*	6,86±0,43*
ТГ, г/л	0,76±0,23	0,78±0,42	0,73±1,17	0,71±1,97	0,80±1,93
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,67±0,54	1,68±0,97	1,71±0,92	1,67±0,93	1,68±1,43
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,98±0,43	2,87±1,17	2,64±0,23*	2,61±0,87*	2,42±0,55*

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

верно значимых изменений в этих показателях выявлено не было, однако увеличение среднесуточных доз препаратов инсулина (по сравнению с исходными значениями) оказалось статистически значимым (критерий Фридмана) и в среднем составило через 6 мес – 4,2±1,8 ЕД/сут (p<0,05 по критерию Ньюмена–Кейлса); через 12 мес – 6,1±2,4 ЕД/сут (p<0,01 по критерию Ньюмена–Кейлса), через 24 мес – 5,6±1,4 ЕД/сут (p<0,05 по критерию Ньюмена–Кейлса).

В группе пациенток с СД типа I и нормальным ИМТ на фоне внутриматочной контрацепции отмечалось увеличение ИМТ в среднем на 8,4% (p<0,05 по критерию Ньюмена–Кейлса), что обусловило увеличение среднесуточных доз препаратов инсулина в среднем на 10,8±3,6 ЕД/сут через 6 мес (p<0,01 по критерию Ньюмена–Кейлса) и на 8,4±4,2 ЕД/сут через 12 мес использования КОК (p<0,05 по критерию Ньюмена–Кейлса). В дальнейшем среднесуточная доза инсулина практически не менялась по сравнению со значениями, полученными через 12 мес использования контрацепции.

Влияние на липидный обмен

При сравнительном анализе показателей липидного обмена у 92 (80%) женщин с СД типа I выявлена гиперлипидемия IIa типа (уровень ОХС в среднем составил 7,01±1,86 ммоль/л). У больных СД типа I выявлена положительная корреляция между длительностью заболевания и уровнем ОХС в сыворотке крови: чем больше была длительность заболевания, тем выше уровень данного показателя (rs_1=0,46, p<0,05; rs_2=0,48, p<0,05). При последующем анализе показателей липидного обмена у 89,7% женщин с СД типа I выявлена положительная корреляция между уровнями ОХС и HbA_{1c} (r=0,53; p<0,001); а также между ХС ЛПНП и HbA_{1c} (r=0,62; p<0,001). Так, у женщин с HbA_{1c}, равным 7–9%, ОХС составил в среднем 6,02±0,97 ммоль/л, а ХС ЛПНП – 3,93±0,87 ммоль/л. В группе женщин с уровнем HbA_{1c}⩾9% (n=16) уровень ОХС равнялся 6,87±1,13 ммоль/л, при уровне ХС ЛПНП 4,17±1,27 ммоль/л (в обоих случаях p<0,01 по критерию Краскала–Уоллиса). При этом у 69% женщин повышение уровня HbA_{1c} коррелировало с увеличением содержания ОХС в сыворотке крови и ХС ЛПНП (p<0,05 и p<0,05 соответственно).

Гиперлипидемия IIa типа была выявлена у 15 (10,6%) женщин с СД типа I и уровнем HbA_{1c}>9%. Уровень ОХС для данной подгруппы составил 6,85±0,93 ммоль/л, а ХС ЛПНП – 5,13±1,75 ммоль/л. Содержание HbA_{1c} имело статистически достоверную корреляционную зависимость с уровнем ОХС (r=0,48, p<0,05; r_s=0,53, p<0,05), уровнем ХС ЛПВП (r=0,84, p<0,05; r_s=-0,88, p<0,01), а также высоким содержанием ХС ЛПНП (r=0,53, p<0,01; r_s=0,56, p<0,01).

В ходе сравнительного анализа достоверно значимых изменений концентрации ОХС, а также ХС ЛПНП и ТГ на фоне приема препарата Марвелон не выявлено. Отмечено достоверно значимое повышение концентрации ХС ЛПВП через 6, 12 и 24 мес, составившее 5,1, 5,0 и 4,0% соответственно.

Использование в качестве контрацепции препарата Фемоден способствовало достоверно значимому снижению уровня ОХС и ХС ЛПНП через 6 мес и более приема и не оказывало существенного влияния на концентрацию ТГ и ХС ЛПВП (табл. 2). Таким образом, Фемоден оказывал благоприятное влияние на липидный спектр крови за счет уменьшения уровня ОХС и его атерогенных фракций.

Через 12 мес и более применения медьсодержащей ВМС выявлены незначительное, но достоверно значимое снижение уровня ОХС, а также статистически недостоверная тенденция к повышению содержания уровня ХС ЛПНП.

Таким образом, у женщин с СД типа I и хорошей компенсацией углеводного обмена (HbA_{1c}⩽6,5%) показатели липидного спектра крови на фоне применения КОК (Марвелон, Фемоден) практически не изменялись. На фоне контрацепции медьсодержащей ВМС выявлено достоверно значимое снижение уровня ОХС во всех обследуемых группах женщин через 12 мес и более, составившее в среднем 9,1; 9,0 и 13,4% соответственно.

В связи с распространенностью гормональной контрацепции, а также созданием гормоновыделяющих ВМС широко обсуждается вопрос о влиянии эстрогенов и гестагенов, а также их комбинаций на метаболизм липидов [7, 8]. Доказано, что не только гиперлипидемия, но и нарушение соотношений между отдельными фракциями липидов (дислипопротеинемия) играют важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца и в развитии системного атеросклероза [8].

Механизм влияния половых стероидов на липидный спектр крови сложен. Полагают, что гормоны воздействуют на катаболизм ЛПВП посредством изменения активности печеночной липопротеинлипазы, а метаболические эффекты гормональных препаратов зависят и от пути введения [8].

При сравнительном анализе показателей липидного обмена в соответствии с выбранными нами критериями установлено, что большинство препаратов оказывает благотворное воздействие на липидный спектр крови, уменьшая содержание в плазме уровня ХС и его атерогенных фракций и/или увеличивая концентрацию ХС ЛПВП (Фемоден, Марвелон). Медьсодержащие ВМС не оказывают существенного влияния на липидный профиль.

Дополнительный анализ динамики липидного профиля у женщин с различной компенсацией СД показал, что последняя в большей степени обусловливает увеличение концентрации атерогенных фракций липидов в плазме крови, чем КОК и ВМС. С учетом полученных результатов мы предположили, что на уровень липидного спектра у женщин с СД типа I степень компенсации углеводного обмена может оказывать более значимое влияние, чем состав и путь введения контрацептива. Так, у женщин с СД типа I с хорошей его компенсацией на фоне использования гормональной контрацепции выявлено отсутствие изменений липидного спектра крови. Таким образом, у больных СД типа I и II при использовании высокоэффективных методов контрацепции на фоне удовлетворительной компенсации основного заболевания показатели липидного спектра крови не ухудшались. Результаты настоящего исследования также свидетельствуют о том, что КОК и ВМС не влияют на углеводный обмен у пациенток с СД типа I.

Так, при оценке показателей липидного обмена у женщин с СД типа I и разным уровнем HbA_{1c} (<6,5%; ⩾6,5% но <8%, и ⩾8%) выявлена зависимость его нарушений от степени компенсации основного заболевания. У 54% больных СД, имеющих уровень HbA_{1c} в крови 6,5% и более, обнаружено высокое содержание в крови ОХС. Гиперлипидемия, выявляемая у 63% женщин, больных СД типа I, была связана с уровнем HbA_{1c}⩾8% (уровень ОХС – 6,89±0,73 ммоль/л), а также с высоким

Gynekology5(2008).qxd 12/1/08 2:14 PM Page 26

содержанием ХС ЛПНП у 58% женщин соответственно. Показатели содержания ХС ЛПВП, ЛПОНП, ТГ находились в пределах физиологической нормы. У женщин с уровнем HbA_{1c}⩾8% в 84% случаев при СД типа I повышенный уровень ОХС был обусловлен содержанием ХС ЛПНП. Содержание HbA_{1c} статистически достоверно коррелировало с уровнем ОХС (r=0,48, p<0,05; r_s=0,53, p<0,05), а также с содержанием ХС ЛПНП (r=0,53, p<0,01; r_s=0,56, p<0,01). Большинство авторов указывают на отсутствие изменений уровня ОХС, ХС ЛПНП и повышение содержания ТГ, ХС ЛПВП при приеме современных низкодозированных пероральных контрацептивных препаратов здоровыми женщинами [2, 6, 8]. Уровень ХС ЛПНП и ТГ повышался параллельно с увеличением дозы эстрогенного компонента КОК.

У женщин, больных СД типа I, выявлена положительная корреляционная зависимость между длительностью заболевания и уровнем ОХС в сыворотке крови (r_{s1}=0,46, p<0,05; r_{s2}=0,48, p<0,05 соответственно).

K.Petersen и соавт. отметили, что прием современных низкодозированных оральных контрацептивов больными СД типа I репродуктивного возраста в течение 12 мес на фоне хорошей компенсации заболевания не ассоциировался с повышением атерогенных свойств крови [2, 6]. Использование 30 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена сопровождалось статистически значимым снижением уровня ХС ЛПНП, повышением содержания ХС ЛПВП и снижением уровня ТГ. Использование низкодозированных комбинированных контрацептивных препаратов в течение 24 мес больными СД типа I на фоне интенсифицированной инсулинотерапии не оказывало отрицательного влияния на функцию почек и прогрессирование диабетической ретинопатии. Применение комбинированных, содержащих в качестве эстрогенного компонента 30 мкг этинилэстрадиола, препаратов сопровождалось снижением уровня ОХС, ХС ЛПНП и повышением содержания ХСЛПВП в сыворотке крови. При анализе использования ВМС также не выявлено статистически достоверных изменений в показателях углеводного и липидного обмена у женщин с СД типа I.

По данным нашего исследования, при использовании контрацепции медьсодержащей ВМС достоверно значимое снижение уровня ОХС через 12 мес и более выявлено у женщин всех обследованных групп, что согласуется с результатами других исследователей [10].

Выводы

1. Использование низкодозированных КОК у женщин с СД типа I в репродуктивном периоде не оказывает клинически значимого влияния на показатели углеводного и липидного обмена на фоне стойкой и удовлетворительной компенсации углеводного обмена (Hb_{A1c}⩽6,5%).

2. Применение внутриматочных контрацептивных средств, являющихся высокоэффективным и психологически адекватным методом предупреждения беременности, показано женщинам с СД типа I в репродуктивном периоде с уровнем Hb_{A1c}⩾8% и/или дислипидемией, и/или гипертриглицеридемией на фоне ИМТ⩾30 кг/м^2.

3. Низкодозированные КОК, содержащие в качестве прогестагенового компонента гестоден и дезогестрел, не противопоказаны женщинам с СД типа I в репродуктивном периоде на фоне стойкой и удовлетворительной компенсации углеводного обмена с учетом критериев приемлемости назначения КОК (ВОЗ, 2004 г.).

4. Использование низкодозированного КОК Фемоден у женщин с СД типа I в репродуктивном периоде не оказывает клинически значимого влияния на углеводный обмен, липидный спектр крови и является надежным методом коррекции фертильности для данной категории больных.

Литература

1. DCCT Research Group. Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Trial. Diabet Care 2000; 23: 1084–100.

2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1343–53.

3. Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет и беременность. Фарматека. 2000; 5: 30–6.

4. Межевитинова Е.А. Гормональная контрацепция у женщин, страдающих сахарным диабетом. Consilium Medicum 2004; 6 (9): 689–98.

5. Григорян О.Р., Гродницкая Е.Э. Фолацин (фолиевая кислота) в профилактике врожденных пороков развития у потомства женщин с сахарным диабетом. Акуш. и гин.. 2005; 5: 47–9.

6. Duijkers I, Killick S, Bigrigg A et al. A comparative study on the effects of contraceptive vaginal ring Nuva Ring and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. Eur J Contracept Reprod Health Care 2004; 9 (3): 131–40.

7. Никитин С.В. Гормональная контрацепция у планирующих беременность женщин с сахарным диабетом 1 типа. Пробл. репрод. 2002; 5: 63.

8. Audet M-C, Moreau M, Koltun W et al. For the ORTHO EVRA/EVRA004 Study Group. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. JAMA 2001; 285: 2347–54.

9. Григорян О.Р. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в период перименопаузы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.

10. Абакарова П.Р., Бурлев В.А. Внутриматочная гормональная система Мирена. Влияние на липидный спектр крови у женщин, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом. Гинекология. 2002; 4 (5).

*