

Заместительная гормональная терапия и течение дистальной диабетической полинейропатии у женщин в постменопаузе

Т.А. Зеленина, Н.В. Ворохобина, О.Ф. Малыгина, Е.А. Волкова

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Диабетическая полинейропатия (ДП) является одним из наиболее распространенных поздних осложнений сахарного диабета (СД) [5]. Клинические или субклинические проявления ДП встречаются у всех больных СД со стажем заболевания более 10 лет [8]. В 65–75% случаев поражение периферической нервной системы лежит в основе развития синдрома диабетической стопы – основной причины ампутаций нижних конечностей и ранней инвалидизации больных СД [13, 18]. Только в России ежегодно выполняется 12 000 ампутаций нижних конечностей [5].

Несомненный интерес для лечения ДП представляет использование препаратов половых стероидов. Известно, что эстрогены способствуют процессам репарации при лечении трофических язв у больных СД, а также оказывают антиатерогенное действие, улучшают микроциркуляторный кровоток и нормализуют функцию эндотелия у женщин с СД в период пери- и постменопаузы [12, 15].

В настоящем исследовании оценивали влияние препаратов эстрогенов в сочетании с прогестагенами на течение ДП у женщин в постменопаузе.

Объект и методы исследования

Обследовали 51 женщину с СД 1 и 2 типа (24 и 27 человек соответственно) в постменопаузе (средний возраст $51,4 \pm 0,6$ лет) с длительностью СД от 4 до 34 лет. Все пациентки страдали ДП, диагностированной на основании жалоб больных, результатов клинко-неврологического обследования и электронейромиографического исследования (ЭНМГ).

У всех пациенток исходно имелись нейровегетативные и психоэмоциональные проявления патологического климактерия, с целью устранения которых больные получали ежедневно пероральную заместительную терапию эстрадиолом валератом (2 мг) в сочетании с аналогом прогестерона – диеногестом (2 мг) на протяжении 12 мес. Все исследования проводились до и после лечения. Контрольную группу составили 15 практически здоровых женщин аналогичного возраста в постменопаузальном периоде.

Жалобы пациенток на неприятные ощущения в нижних конечностях оценивали при помощи шкалы общего симптоматического счета (TSS). Клинико-неврологическое обследование включало оценку порогов вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности, а также ахилловых и коленных рефлексов с применением шкалы нейропатического дисфункционального счета (NDS).

ЭНМГ чувствительных и двигательных нервных волокон нижних и верхних конечностей выполняли на электронейромиографе «Nicolet Vicing IV» фирмы «Nicolet Biomedical».

Определение уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, пролактина в сыворотке выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа на аппарате «Stat Fax – 2100» (USA).

Липидный спектр сыворотки исследовали ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Hitachi – 902» наборами фирмы «Hoffmann La Roche».

Содержание конечных продуктов перекисного окисления липидов и растворимых антиоксидантов крови определяли на спектрофотометре «Cormay Multi» (Италия) наборами фирмы «Randox».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов. Уровень значимости рассматривался при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У больных СД 1 исходно индекс массы тела (ИМТ) ($25,9 \pm 1,16$) и ОТ/ОБ ($0,72 \pm 0,03$) не отличались от контрольной группы. У пациенток с СД 2 ИМТ в начале исследования составил в среднем $30,5 \pm 1,09$, а соотношение ОТ/ОБ – $0,82 \pm 0,02$, что было выше, чем у здоровых женщин, и свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения [4, 10]. Уровень HbA1c на момент включения в исследование в среднем составил $8,5 \pm 0,23\%$ и $8,0 \pm 0,29\%$ у больных СД 1 и 2 соответственно.

Спустя 12 мес заместительной эстроген-прогестагенной терапии уровень HbA1c достоверно не отличался от исходных значений ($8,7 \pm 0,18\%$ у больных СД 1 и $8,2 \pm 0,37\%$ у больных СД 2). Не было выявлено существенных изменений ИМТ и соотношения ОТ/ОБ после лечения, что согласуется с данными о минимальном влиянии терапии эстрогенами в сочетании с производными 19-норстероидов на углеводный обмен у женщин, больных СД [14].

Все больные исходно предъявляли жалобы нейровегетативного и психоэмоционального характера, относящиеся к патологическому климактерию. Ранние проявления климактерического синдрома у обследованных пациенток с СД были более выражены, чем у здоровых женщин аналогичного возраста в постменопаузе.

Спустя 12 мес лечения было отмечено значительное уменьшение либо исчезновение проявлений патологического климактерия, что сопровождалось снижением уровней гонадотропинов, а также увеличением уровня эстрадиола в сыворотке до величин, характерных для женщин репродуктивного периода. Проводимое лечение не отразилось на исходно нормальных концентрациях тестостерона и пролактина в сыворотке крови больных (см. таблицу).

Таблица

Изменение гормональных показателей в сыворотке женщин, страдающих дистальной диабетической полинейропатией, в результате лечения эстрадиолом валератом в сочетании с диеногестом

Гормональные показатели	СД 1 (n=24)		СД 2 (n=27)		Контроль (n=15)
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	
ФСГ, мМЕ/мл	45,5±8,01 (23,3–105,0)	9,8±0,08* (5,0–15,0)	50,6±6,03 (26,5–125,3)	8,6±0,88* (0,5–14,0)	58,2±13,39 (25,8–130,0)
ЛГ, мМЕ/мл	19,8±3,11 (7,4–36,4)	3,9±0,84* (0,5–8,0)	18,2±2,13 (6,9–42,8)	4,0±0,53* (0,7–8,0)	13,2±3,20 (7,7–36,1)
Эстрадиол, пг/мл	16,9±2,37 (5,0–26,0)	161,0±16,83* (80,0–260,0)	18,1±3,40 (0,8–48,0)	150,0±14,3* (60,0–250,0)	19,8±4,43 (8,0–39,0)
Прогестерон, нмоль/л	1,9±0,43 (0,1–4,8)	2,4±0,49 (0,4–5,0)	1,2±0,30 (0,1–4,0)	1,2±0,26 (0,05–5,0)	2,5±0,68 (0,3–5,7)
Тестостерон, нмоль/л	1,4±0,29 (0,1–3,1)	1,3±0,21 (0,5–2,9)	1,1±0,19 (0,3–2,8)	1,3±0,13 (0,4–2,0)	1,9±0,35 (0,5–3,4)
Пролактин, мМЕ/л	296,8±47,1 (220,0–419,0)	213,0±33,5 (150,0–264,0)	234,8±18,30 (91,0–286,0)	233,4±17,0 (112,0–301,0)	216,7±24,0 (130,0–335,0)

*p<0,01 по сравнению с исходными значениями.

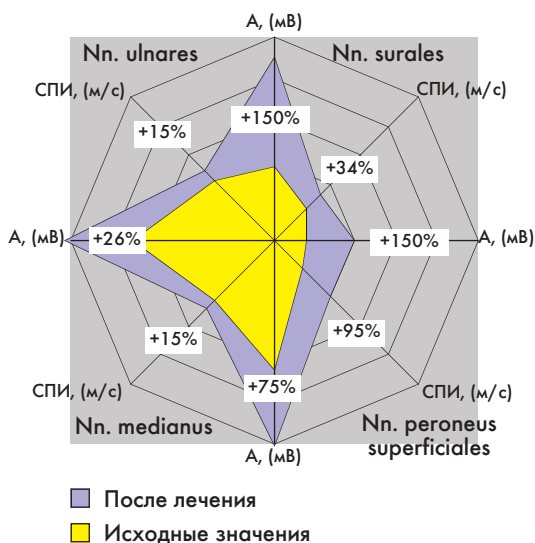


Рис. 1. Изменение показателей ЭНМИ чувствительных нервных волокон нижних и верхних конечностей женщин, страдающих СД 1 в постменопаузе, в результате лечения эстрадиолом валератом в сочетании с диеногестом (прирост величин выражен в процентах относительно исходных значений): А – амплитуда потенциала действия чувствительного нервного импульса, СПИ – скорость проведения чувствительного нервного импульса

В начале исследования все пациентки предъявляли жалобы на неприятные ощущения в нижних конечностях, выраженность которых по шкале TSS составила в среднем 79±0,76 и 73±0,41 баллов у больных СД 1 и 2 соответственно.

Анализ результатов клинко-неврологического обследования с применением шкалы NDS выявил умеренные сенсомоторные нарушения у большинства пациенток (в среднем 10,4±1,22 баллов у больных СД 1 и 8,9±0,76 баллов у больных СД 2).

После лечения выраженность жалоб в целом уменьшилась на 49,4% у больных СД 1 и на 46,5% у женщин, страдающих СД 2. Анализ данных клинко-неврологического обследования подтвердил снижение выраженности

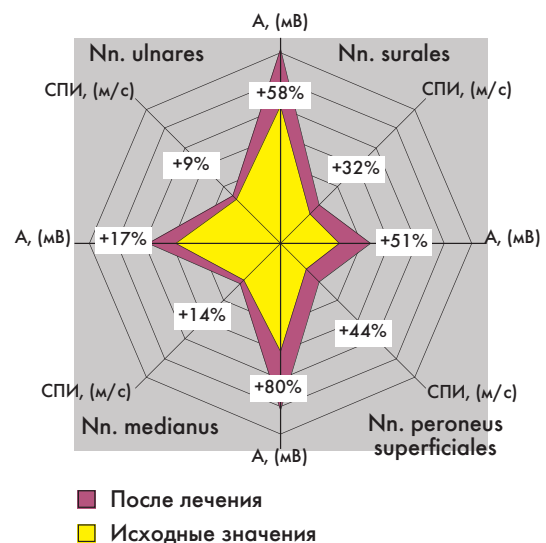


Рис. 2. Изменение показателей ЭНМИ чувствительных нервных волокон нижних и верхних конечностей женщин, страдающих СД 2 в постменопаузе, в результате лечения эстрадиолом валератом в сочетании с диеногестом (прирост величин выражен в процентах относительно исходных значений). (Обозначения те же, что на рис. 1)

сенсомоторных расстройств в среднем на 26% в группе больных СД 1 и на 20% у больных СД 2.

Результаты ЭНМГ инструментально подтвердили поражение чувствительных нервных волокон нижних и верхних конечностей у женщин, страдающих СД 1 и 2 в постменопаузе. На нижних конечностях при исследовании двигательных нервных волокон также зарегистрировано снижение скорости проведения нервного импульса (СПИ) и амплитуды М-ответов по сравнению с контрольной группой. Сочетанное снижение СПИ и амплитуды М-ответа у больных СД свидетельствует о смешанном невральном и мышечном характере повреждения [3, 11]. Вместе с тем мышечные атрофии при СД могут быть вторичными по отношению к поражению нервов [1, 9].

Заместительная эстроген-прогестагенная терапия сопровождалась значительным приростом амплитуды чувствительного нервного импульса и увеличением СПИ (см. рис. 1, 2), что указывает на процессы ремиелинизации нервных волокон [2, 7].

Наряду с улучшением показателей проведения сенсорного нервного импульса у леченых пациенток зарегистрировано увеличение амплитуды М-ответов двигательных нервных волокон, что свидетельствует об увеличении числа задействованных в нервно-мышечном проведении двигательных единиц и, следовательно, о нейротрофическом влиянии эстроген-гестагенной терапии [1, 7].

Исходные показатели липидного обмена у женщин с СД 1 не отличались от контроля. Однако у больных СД 2 в начале исследования были выявлены повышенные концентрации общего холестерина (среднее значение $7,0 \pm 0,38$ ммоль/л), главным образом за счет увеличения содержания холестерина ЛПНП ($5,2 \pm 0,20$ ммоль/л), и тенденция к снижению холестерина ЛПВП, что свидетельствует о проатерогенных изменениях в липидном спектре [6].

Спустя 12 мес лечения у пациенток с СД 2 зарегистрировано снижение общего холестерина в сыворотке крови в среднем на 12% и уменьшение содержания холестерина ЛПНП на 20%. Сдвиги в показателях липидного обмена у больных СД 2 привели к снижению на 19% коэффициента атерогенности. Лечение не отразилось на содержании триглицеридов в сыворотке.

Известно, что у больных СД имеется дисбаланс между активностью процессов перекисного окисления и антиоксидантной защиты, что приводит к развитию окислительного стресса [6, 16]. У всех больных исходные уровни конечных продуктов перекисного окисления липидов в плазме были выше, чем у здоровых женщин аналогичного

возраста, а у больных СД 1 выявлено также снижение содержания общих антиоксидантов в плазме крови.

Спустя 12 мес заместительной эстроген-прогестагенной терапии наблюдалось снижение уровней продуктов перекисного окисления липидов в плазме у всех пациенток. Кроме того, у больных СД 1 зарегистрирован прирост в среднем на 18% содержания общих антиоксидантов, что указывает на антиоксидантный эффект лечения.

При сопоставлении полученных результатов выяснилось, что исходные параметры функционального состояния периферических нервных волокон у женщин с СД 1 и 2 в постменопаузе определялись, с одной стороны, содержанием атерогенных фракций липопротеидов в сыворотке ($r=0,64$; $p<0,05$), а с другой активностью перекисного окисления липидов ($r=0,88$; $p<0,05$).

Выводы

1. У женщин, страдающих СД 1 и 2 в постменопаузе, применение эстрадиола валерата в сочетании с диеногестом не только устраняет нейровегетативные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома, но и уменьшает клинические проявления ДП.

2. Заместительная эстроген-прогестагенная терапия оказывает нейротрофическое влияние на периферические нервные волокна у женщин, страдающих ДП в постменопаузе, что подтверждено результатами ЭНМГ.

3. Улучшение функционального состояния периферических нервов у больных с ДП под влиянием заместительной терапии эстрадиолом валератом в сочетании с диеногестом сопровождалось и могло быть обусловлено, отчасти, благоприятными изменениями параметров липидного обмена и антиоксидантной защиты.

Литература

1. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография. – М., 1986. – 368 с.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.И., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. – М., 2005. – С. 272–382.
3. Гехт Б. М., Ильина Н. А. Нервно-мышечные болезни. – М., 1982. – 352 с.
4. Григорян О. Р. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в период перименопаузы: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2004.
5. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические аспекты сахарного диабета в России – Сахарный диабет. – 2000. – № 3.
6. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. – М., 2005. – 197 с.
7. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. Руководство для врачей. – М., 2004. – 488 с.
8. Котов С.В., Калинина А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: «Медицина», 2000. – 232 с.
9. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). – М.: Научный мир. – 2003. – 328 с.
10. Мельниченко Г.А., Чазова Т.Е., Катхурья Ю.Б. Сахарный диабет и менопауза – Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа/ Под ред. Дедова И.И. – М., 2000. – С. 97–101.
11. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (клиника, патогенез, лечение). – М.: Медицина. – 1973. – 200 с.
12. Сметник В.П. Состояние сердечно-сосудистой системы в климактерии и ее реакция на заместительную терапию. //Возможности заместительной гормональной терапии при сердечно – сосудистых заболеваниях у женщин/Сметник В.П., Горбаченков А.А., Попков С.А., Шестакова И. Г. – М., 2001. – С. 3–18.
13. Токмакова А. Ю. Диабетическая дистальная полинейропатия: патогенез, клиника, диагностика, принципы терапии. Полинейропатия – комплексная проблема современной медицины. Материалы конференции. – М., 2001. – С. 20–32.
14. Чазова Т. Е. Сердечно-сосудистая система у женщин, страдающих сахарным диабетом 2 типа, в период менопаузы: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2002.
15. Ashcroft G. S., Mills S. J., Lei K. et al. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor// J Clin Invest – 2003. – Vol. 11199. – P.1309–1318.
16. Cotter M. A., Cameron N. E. Effect of the NAD(P)H oxidase inhibitor, apocynin, on peripheral nerve perfusion and function in diabetic rats//Life Sci. – 2003. – Vol. 73. – P. 1813–1824.
17. Sites K. C., L Hommedieu G. D., Toth M. J. et al. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial//J Clin Met. – 2005. – Vol. 90(5). – P. 2701–2707.
18. Trautner C., Haastert B., Spraul M., Giani G., Berger M. Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990–1998// Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24(5). – P. 855–859.