

На правах рукописи

ПОГОРЕЛОВА АННА СЕРГЕЕВНА

**ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И
РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ НА ЖЕНСКУЮ СЕКСУАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ В
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва – 2012

Работа выполнена в ГБОУ ВПО Первом Московском Государственном
Медицинском Университете имени И.М. Сеченова Минздравсоцразвития
России

Научный руководитель:

Академик РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор

Мельниченко Галина Афанасьевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор

Галстян Гагик Радикович

Доктор медицинских наук,
профессор

Демидова Татьяна Юльевна

Ведущее учреждение: ГБУЗ МО «Московский областной научно-
исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «07» ноября 2012 г. в 14 часов на заседании
Диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздравсоцразвития России по адресу: 117036, Москва, уд.
Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБУ
«Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России по
адресу: 117036, Москва, уд. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Автореферат разослан «27» сентября 2012 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

Доктор медицинских наук,
профессор

Трошина Екатерина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа увеличивается, наибольший прирост наблюдается в развивающихся странах среди женщин в возрасте от 45 лет и старше [Дедов И.И. и др., 2003]. Сочетание эстрогенного дефицита в постменопаузе и метаболических нарушений при СД 2 типа создает ряд трудно решаемых клинических проблем.

Среди осложнений СД у женщин наименее изученным является сексуальная дисфункция [Giraldi A. et al., 2010]. Согласно существующим данным распространенность расстройств сексуальной функции увеличивается после наступления менопаузы и составляет до 68% [Basson R. et al., 2001; Walsh K.E. et al., 2004]. Среди женщин с СД 2 типа распространенность сексуальной дисфункции достигает 75% [Erol B. et al., 2003; Giraldi A. et al., 2010; Mezones-Holguin E. et al., 2008; Nowosielski K. et al., 2010]. Наиболее частыми нарушениями являются расстройство оргазма и возбуждения, в том числе неадекватная lubricация, приводящая к сухости во влагалище и диспареунии [Enzlin P. et al., 1998; Nowosielski K. et al., 2010]. Данные о воздействии СД, качества метаболического контроля, наличия поздних осложнений на сексуальную функцию женщин противоречивы [Giraldi A. et al., 2010], а изучение влияния этих факторов именно в постменопаузе проводилось только в одном исследовании с участием 36 латиноамериканских женщин [Mezones-Holguin E. et al., 2008]. Причиной разногласий может являться то, что большинство работ выполнено на смешанной выборке СД 1 и 2 типов без учета возраста начала заболевания и наличия поздних осложнений [Abu Ali R.M. et al., 2008; Rockliffe-Fidler C. et al., 2003; Ziaei-Rad M. et al., 2010]. Многие исследования выполнены на малом объеме выборки [Doruk H. et al., 2005; Mezones-Holguin E. et al., 2008; Olarinoye J. et al., 2008], некоторые без участия контрольной группы [Esposito K. et al., 2010; Rockliffe-Fidler C. et al., 2003].

Улучшение качества жизни женщин с СД в значительной мере зависит от диагностики и лечения сексуальной дисфункции. В этой сфере показана положительная роль заместительной гормональной терапии. В целях уточнения области применения препаратов в настоящее время принято использовать термин «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ). Применение МГТ у женщин в постменопаузе для лечения климактерического синдрома и профилактики остеопороза [Сметник В.П., 2001] по данным клинических исследований также повышало количество баллов по параметрам сексуальной функции, удовлетворенность и значимость качества сексуальной жизни для женщин [Çayan F. et al., 2008; Nappi R.E. et al., 2009; Taavoni S. et al., 2005]. Исследований сексуальной функции женщин с СД 2 типа на фоне приема МГТ, насколько нам известно, не было. Существующие

данные свидетельствуют об улучшении показателей углеводного, липидного обмена, снижении артериального давления (АД) и риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СД 2 типа на фоне МГТ [Andersson B. et al., 1997; Ferrara A. et al., 2001, Kernohan A.F.V. et al., 2007]. Однако работы отечественных ученых свидетельствуют о низкой частоте применения МГТ среди женщин с СД [Андреева Е.Н. и др., 2005].

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы явилась оценка влияния компенсации СД 2 типа, ассоциированных с хронической гипергликемией факторов и различных режимов МГТ на сексуальную функцию женщин в пери- и постменопаузе.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие **задачи**:

1. Оценить влияние СД 2 типа на сексуальную функцию женщин в пери- и постменопаузе;
2. Определить влияние степени компенсации углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), продолжительности СД, диабетической микроангиопатии, периферической полинейропатии и избыточной массы тела на риск сексуальной дисфункции у женщин с СД 2 типа в пери- и постменопаузе;
3. В ходе проспективного исследования оценить влияние комбинации 17-β эстрадиола с дроспиреноном на сексуальную функцию женщин с СД 2 типа в постменопаузе;
4. В ходе проспективного исследования оценить влияние интравагинальной формы эстриола на сексуальную функцию женщин с СД 2 типа в постменопаузе.

Научная новизна работы

Впервые изучена распространенность сексуальной дисфункции и отдельных нарушений сексуальной функции среди женщин с СД 2 типа в пери- и постменопаузе, проведена оценка независимого от общеизвестных факторов риска сексуальной дисфункции влияния СД 2 типа на сексуальную функцию женщин в пери- и постменопаузе. Впервые показано повышение риска расстройств женской сексуальной функции в пери- и постменопаузе при повышении уровня гликированного гемоглобина выше 7,0%, продолжительности СД более 5 лет, наличии диабетической периферической полинейропатии и увеличении массы тела. Оценена существенная, независимая от депрессии, роль высокого уровня личностной тревожности в повышении вероятности расстройств сексуальной функции у женщин с СД. Кроме того, впервые проведена оценка качества сексуальной жизни женщин с СД 2 типа на фоне различных режимов МГТ.

Практическая значимость

Результаты исследования показали необходимость оценки сексуальной функции женщин с СД 2 типа, особенно в отношении женщин с продолжительностью СД более 5 лет, наличием диабетической периферической полинейропатии и ожирения. Полученные данные свидетельствуют о потенциальном улучшении сексуальной функции женщин с СД 2 типа при снижении уровня HbA_{1c} ниже 7,0%, нормализации массы тела. Независимое от депрессии влияние уровня личностной тревожности на риск женской сексуальной дисфункции при СД 2 типа в пери- и постменопаузе создает необходимость ее оценки при лечении сексуальной дисфункции у вышеуказанной категории женщин. Результаты применения комбинации 17-β эстрадиола с дроспиреноном у женщин с СД 2 типа с преимущественно вазомоторными проявлениями климактерического синдрома позволяют рекомендовать использование данного препарата, при отсутствии соответствующих противопоказаний, для коррекции расстройств сексуальной функции, вызывающих персональный дистресс. Показано также положительное влияние интравагинальной формы эстриола на уровень смазки и снижение распространенности диспареунии при использовании у женщин с СД 2 типа с преимущественно урогенитальными симптомами климактерического синдрома.

Положения, выносимые на защиту

1. На основании данных 368 женщин с СД 2 типа и 314 женщин без нарушений углеводного обмена в пери- и постменопаузе показано повышение распространенности женской сексуальной дисфункции до 52,2% в группе с СД по сравнению с 30,9% в контрольной группе, повышение распространенности расстройства оргазма и генитального компонента возбуждения;
2. По результатам многофакторного анализа сделан вывод, что СД 2 типа является независимым фактором, увеличивающим вероятность женской сексуальной дисфункции в пери- и постменопаузе до 2,4 раз;
3. С учетом общеизвестных факторов риска женской сексуальной дисфункции показано увеличение риска нарушений сексуальной функции у женщин в пери- и постменопаузе при повышении уровня HbA_{1c} выше 7,0%, продолжительности СД более 5 лет, наличии диабетической периферической полинейропатии, ожирения и высокого уровня личностной тревожности;
4. На основании результатов рандомизированного контролируемого проспективного исследования с участием 86 женщин с СД 2 типа в постменопаузе с преимущественно вазомоторными проявлениями климактерического синдрома, показано улучшение всех составляющих сексуальной функции и снижение распространенности женской

- сексуальной дисфункции при применении в течение 6 месяцев комбинации 17-β эстрадиола с дроспиреноном;
5. На основании результатов рандомизированного контролируемого проспективного исследования с участием 87 женщин с СД 2 типа в постменопаузе с преимущественно урогенитальными проявлениями климактерического синдрома, показано улучшение lubricации и снижение распространенности диспареунии при применении в течение 3 месяцев интравагинальной формы эстриола.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования применяются в лечебной работе клиники эндокринологии Университетской клинической больницы (УКБ) № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (бывший ММА имени И.М. Сеченова).

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации в виде устного и постерного докладов доложены на XV Мировом Конгрессе по Гинекологической Эндокринологии (Флоренция, Италия, 7-10 марта 2012). Апробация работы проведена 3 мая 2012г. на заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 183 источника, и 4 приложений. Работа иллюстрирована 12 таблицами.

Автор выражает искреннюю благодарность и глубокую признательность директору ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России академику РАН и РАМН И.И. Дедову, научному руководителю – академику РАМН, д.м.н., профессору Г.А. Мельниченко. Отдельные слова благодарности за помощь в исследовании ассистенту кафедры эндокринологии к.м.н. Т.Ю. Беркетовой, врачам клиники эндокринологии, отделений общей терапии, гастроэнтерологии и гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней имени В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники эндокринологии УКБ № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в два этапа:

- 1) одномоментное исследование;
- 2) два проведенных параллельно рандомизированных контролируемых проспективных клинических исследования.

Протокол № 08-09 принят к сведению Межвузовским Комитетом по этике Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов.

Первый этап: одномоментное исследование

Критерии включения: женский пол, пери- или постменопауза, подписанное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, прием препаратов, подавляющих сексуальную функцию (антидепрессанты, нейролептики, снотворные препараты, нестероидные противовоспалительные средства), наличие онкологических или психических заболеваний, для лиц с СД – синдром диабетической стопы, декомпенсация других эндокринопатий. В **основную** группу в первой части исследования по указанным критериям включено 200 женщин с СД 2 типа, проходивших амбулаторное рутинное обследование и 175 находившихся на стационарном лечении в клинике эндокринологии УКБ № 2. В **контрольную** группу в первой части исследования по указанным выше критериям включены женщины без нарушений углеводного обмена: 220 амбулаторных и 97 находившихся на стационарном лечении в отделениях общей терапии, гастроэнтерологии, гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней имени В.Х. Василенко УКБ № 2. В окончательном анализе были использованы анкетные данные 368 человек из 375 (98,1%) в группе с СД 2 типа и 314 человек из 317 (99,1%) в группе без нарушений углеводного обмена. Основные характеристики участниц исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика женщин в выборочной совокупности, $M \pm SD$, Me (IQR)

Характеристика	Без нарушений углеводного обмена (n=314)	С сахарным диабетом 2 типа (n=368)	p
Возраст, лет	52,72±5,11 52,0 (7,0)	56,44±6,60 56,0 (9,0)	<0,001*
Индекс массы тела, кг/м ²	28,29±5,35 29,03 (8,15)	32,11±5,44 32,0 (7,18)	<0,001*

Продолжение таблицы 1

Характеристика	Без нарушений углеводного обмена (n=314)	С сахарным диабетом 2 типа (n=368)	p
Наличие сексуального партнера			
нет	114 (36,3%)	154 (41,8%)	0,157***
да	200 (63,7%)	214 (58,2%)	
проживали совместно ¹	80,5% (161 из 200)	83,2% (178 из 214)	0,524***
Отношения с партнером (по мнению женщин)			
неудовлетворительные	25 (12,5%)	55 (25,7%)	0,003**
удовлетворительные	100 (50,0%)	89 (41,6%)	
хорошие	75 (37,5%)	70 (32,7%)	
Длительность отношений с партнером, лет	22,25±10,04 25,0 (17,0)	27,80±11,08 30,0 (14,0)	<0,001*
Индекс Куппермана, баллы	13,3±10,3 (10,0, 14,0)	18,1±8,9 (17,0, 14,0)	<0,001*
Менопаузальный статус			
перименопауза	114 (36,3%)	74 (20,1%)	<0,001***
постменопауза	200 (63,7%)	294 (79,9%)	
Продолжительность постменопаузы, лет	6,82±4,60 6,0 (7,0)	10,25±6,76 9,0 (11,0)	<0,001*
Уровень депрессии			
депрессия отсутствует	304 (96,8%)	313 (85,1%)	<0,001**
легкая ситуативная или невротическая	10 (3,2%)	51 (13,9%)	
маскированная депрессия	0 (0%)	4 (1,1%)	
Уровень тревожности/ тревоги			
личностная			
низкая	27 (8,6%)	11 (3,0%)	<0,001**
умеренная	154 (49,0%)	95 (25,8%)	
высокая	133 (42,4%)	262 (71,2%)	
реактивная			
низкая	157 (50,0%)	163 (44,3%)	0,182**
умеренная	123 (39,2%)	170 (46,2%)	
высокая	34 (10,8%)	35 (9,5%)	

Примечания. * значение p по результатам U теста Манна-Уитни; ** значение p при расчете критерия хи-квадрат Пирсона; *** значение p при расчете точного критерия Фишера; ¹ В течение 4 недель, предшествующих заполнению анкеты; Для непрерывных переменных данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, медиана (в скобках указан интерквартильный интервал).

В группе с СД 2 типа многие находились на таблетированной сахароснижающей терапии (ТССТ) – 35,1% (129/368 случаев). Средняя продолжительность СД составила $8,86 \pm 6,27$ лет (Me 7,0, IQR 9,0), средний уровень HbA_{1c} – $7,71 \pm 1,55$ % (Me 7,4, IQR 2,1). Среди поздних осложнений наиболее часто встречалась диабетическая периферическая полинейропатия – у 245 из 368 человек (66,6%). Реже была диагностирована непролиферативная ретинопатия – 21,7% (80/368 случаев), а также нефропатия на стадии микроальбуминурии – 23,4% (86/368 случаев).

Второй этап: проспективные исследования

На втором этапе по указанным ниже критериям в проводимые параллельно два проспективных исследования было включено по 88 женщин. Критерии включения: женский пол; постменопауза; СД 2 типа; гликемия натощак в капиллярной крови менее 7,0 ммоль/л, постпрандиальная менее 9,0 ммоль/л по результатам исследования гликемического профиля в течение, как минимум, трех предшествующих включению в исследование дней; $HbA_{1c} \leq 7,5\%$; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, прием препаратов, подавляющих сексуальную функцию (антидепрессанты, нейролептики, снотворные препараты, нестероидные противовоспалительные средства), декомпенсация других эндокринопатий, прием препаратов МГТ в прошлом и/или на момент включения в исследование, операции на органах урогенитального тракта в анамнезе, манифестная урогенитальная инфекция, стандартные противопоказания к приему препаратов МГТ, диабетическая ретинопатия, синдром диабетической стопы.

Далее участницы каждого исследования были рандомизированы методом случайных чисел по 44 в **группы МГТ** и соответствующие **контрольные группы**, не получавших терапии. Женщинам с преобладанием вазомоторных симптомов был назначен 1 мг 17- β эстрадиола и 2 мг дроспиренона внутрь по 1 таблетке 1 раз в день («Анжелик[®]», производитель Schering, Германия). Женщинам с преобладанием урогенитальных симптомов был назначен вагинальный крем, 1 г которого содержит 1 мг эстриола («Овестин[®]», производитель Organon, Нидерланды), по 0,5 г ежедневно в течение трех недель далее два раза в неделю. Контроль-визиты проводились каждые 12 недель в течение 6 месяцев наблюдения.

Характеристика участниц исследования с применением пероральной формы препарата менопаузальной гормональной терапии

Исходная характеристика участниц исследования представлена в таблице 2. Статистически достоверных различий между получавшими 17- β эстрадиол с дроспиреноном и соответствующей контрольной группой не было. Уровень HbA_{1c} у 48% (41/86 случаев) не превышал 7,0% ($p=0,673$). У 54% (24/44 случаев) в группе МГТ и 50% (21/42 случаев) в контрольной группе была диагностирована диабетическая периферическая

полинейропатия ($p=0,829$). У 23% (10/44 случаев) в группе МГТ и 26% (11/42 случаев) экскреция альбумина составляла от 30 до 299 мг/сутки ($p=0,804$). Большинство (66% – 57/86 случаев) находилось на ГССТ ($p=0,845$). Более 80% в каждой из групп не имели симптомов депрессии ($p=0,573$), однако у более 70% выявлен высокий уровень личностной тревожности ($p=0,601$).

У 90% женщин (77/86 случаев) был сексуальный партнер на момент включения в исследование ($p=0,485$). «Удовлетворительными» отношения считали 41% (35/86 случаев) женщин ($p=0,718$), средняя продолжительность отношений (как правило, более 25 лет) статистически не различалась между групп ($p=0,957$). 73% (63/86 случаев) были сексуально активны ($p=1,000$).

Из нежелательных явлений только у 1 из 44 женщин (2%) в группе МГТ через 14 недель возникло умеренной выраженности влагалищное кровотечение, препарат был отменен и женщина не была включена в окончательный анализ. 1 из 44 женщин (2%) в группе МГТ, 2 из 44 (5%) в контрольной группе через 10 недель и 2 из 42 (5%) в контрольной группе через 12 недель отказались от продолжения участия, их данные в дальнейшем не использовались.

Таблица 2 – Общая характеристика женщин в выборочной совокупности, $M \pm SD$, Me (IQR)

Характеристика	17 β эстрадиол +дроспиренон (n=44)	Контрольная группа (n=42)	p*
Возраст, лет	54,66 \pm 4,10 55,50 (7,0)	54,40 \pm 3,86 55,0 (7,0)	0,719
Продолжительность постменопаузы, лет	5,91 \pm 3,38 5,50 (6,0)	5,74 \pm 3,37 5,0 (6,0)	0,781
Продолжительность сахарного диабета, лет	7,70 \pm 6,60 5,50 (9,0)	7,43 \pm 6,57 5,0 (9,0)	0,785
Индекс массы тела, кг/м ²	32,0 \pm 4,60 32,90 (7,0)	31,80 \pm 4,80 32,80 (7,0)	0,931
Индекс Куппермана, баллы	27,80 \pm 4,55 28,0 (7,0)	27,29 \pm 4,47 27,0 (7,0)	0,640

Примечания. * значение p по результатам U теста Манна-Уитни; Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение (в скобках указаны медиана, интерквартильный интервал).

Характеристика участниц исследования с применением локальной формы препарата менопаузальной гормональной терапии

Исходная характеристика женщин представлена в таблице 3. Статистически достоверных различий между получавшими эстриол и соответствующей контрольной группой не было. Уровень HbA_{1c} у 46% (40/87 случаев) не превышал 7,0% ($p=0,831$). У 79% (34/43 случаев) в группе МГТ и 82% (36/44 случаев) в контрольной группе была диагностирована

диабетическая периферическая полинейропатия ($p=0,792$). У 23% (10/43 случаев) в группе МГТ и 27% (12/44 случаев) экскреция альбумина составляла от 30 до 299 мг/сутки ($p=0,806$). 54% (47/87 случаев) находились на ТССТ ($p=0,552$). Более 80% в каждой из групп не имели симптомов депрессии ($p=0,503$), однако у более 60% выявлен высокий уровень личностной тревожности ($p=0,473$).

У 75% женщин (65/87 случаев) был сексуальный партнер на момент включения в исследование ($p=0,806$). «Удовлетворительными» и «неудовлетворительными» отношения считали одинаковое количество женщин в общей совокупности – 31% (27/87 случаев) ($p=0,690$). Средняя продолжительность отношений (как правило, более 25 лет) статистически не различалась между групп ($p=0,942$). У 55% (48/87 случаев) был как минимум один коитус в течение 4 недель до включения в данное проспективное исследование ($p=0,668$).

Таблица 3 – Общая характеристика женщин в выборочной совокупности, $M \pm SD$, Me (IQR)

Характеристика	Эстриол (n=43)	Контрольная группа (n=44)	p*
Возраст, лет	59,47±5,62 60,0 (9,0)	59,86±4,81 60,0 (7,0)	0,649
Продолжительность постменопаузы, лет	9,26±4,71 9,0 (9,0)	9,57±4,30 10,0 (7,0)	0,762
Продолжительность сахарного диабета, лет	8,53±6,58 7,0 (8,0)	8,75±6,00 9,0 (11,0)	0,740
Индекс массы тела, кг/м ²	31,44±5,20 32,24 (8,80)	31,83±4,93 32,01 (8,6)	0,747
Индекс Куппермана, баллы	16,60±8,41 15,0 (11,0)	16,91±8,06 16,5 (15,0)	0,766

Примечания. * значение p по результатам U теста Манна-Уитни; Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение (в скобках указаны медиана, интерквартильный интервал).

После рандомизации и анкетирования до начала лечения 1 из 44 женщин (2%) отказалась от применения препарата, ее данные в дальнейшем не использовались. 2 из 43 женщин (5%) в группе МГТ и 5 из 44 женщин (11%) в контрольной группе отказались от продолжения участия на контрольном визите через 12 недель. 4 из 39 женщин (10%) в контрольной группе отказались от заполнения анкет на визите через 6 месяцев. Их данные не были включены в окончательный анализ. Из нежелательных явлений только у 1 из 43 женщин (2%), получавших эстриол, через 16 недель после лечения отмечалось жжение и зуд во влагалище, в результате чего препарат был

отменен. 1 из 40 женщин (3%) в группе МГТ не явилась на контрольный визит через 24 недели и не была включена в окончательный анализ.

Методы обследования

Оценка сексуальной функции проводилась с помощью переведенной на русский язык с помощью процедуры двойного лингвистического перевода и предназначенной для самостоятельного заполнения Анкеты Сексуальной Функции во 2-ой версии [Quirk F.H. et al., 2002]. В перечне вопросов присутствовал критерий для оценки уровня персонального дистресса при неудовлетворенности качеством сексуальной жизни. К вопросам анкеты предоставлялась инструкция, а также расшифровка некоторых понятий. Анкетирование, объяснительная работа по освещению целей и важности данного исследования для медицины проводилось одним из исследователей (женщиной). Анкеты после заполнения помещались в белые конверты одинакового образца и должны были быть запечатаны. Таким образом, вероятность честного ответа на вопросы анкеты была приближена к максимальной. Следует отметить, что ни одна из женщин с СД добровольно не запечатала конверт.

Вероятность наличия у респондентов сексуальной дисфункции (в целях сокращения в дальнейшем «сексуальная дисфункция») оценивалась в соответствии с суммой баллов для каждого из доменов: 1) либидо; 2) субъективный компонент возбуждения; 3) lubricация (возбуждение на генитальном уровне); 4) оргазм; 5) боль/дискомфорт во время сексуальной активности; 6) получение удовольствия от сексуального контакта. Термин «вероятность» сексуальной дисфункции употребляется в виду субъективности используемого для оценки метода и необходимости индивидуального подхода к постановке данного диагноза.

Из историй болезней, амбулаторных карт и интервью с женщинами была получена информация о весо-ростовых показателях, позволяющих рассчитать ИМТ по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (в кг)} : \text{рост}^2 (\text{м}^2)$, уровне материальной обеспеченности, образовании, трудовом статусе, паритете, наличии и тяжести хронических заболеваний, вредных привычек, получаемых медикаментах, для женщин с СД – о длительности заболевания. На основании субъективной оценки женщин проводился учет качества межличностных отношений, эректильной функции партнеров. Диабетическая ретинопатия оценивалась сертифицированным офтальмологом по результатам исследования глазного дна методами обратной и прямой офтальмоскопии. Диабетическая нефропатия диагностировалась по результатам микро- (> 30 мг/сутки) или макроальбуминурии (≥ 300 мг/сутки) в суточном анализе мочи и/или при наличии персистирующей элевации уровня креатинина плазмы при отсутствии сопутствующих заболеваний мочевыводящих путей при исследовании как минимум два раза в год. Расчет СКФ проводился по формуле MDRD: $СКФ (\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2) = 186,3 \times (\text{уровень креатинина плазмы})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин)

[доступно на официальном сайте: www.mdrd.com]. Диагностика диабетической полинейропатии проводилась путем определения вибрационной, тактильной и температурной чувствительности. У всех женщин с СД после исключения анемии была взята кровь для определения уровня HbA_{1c} иммунологическим и турбодиметрическим методом с референсными значениями 3,0-6,0%.

Для оценки степени выраженности климактерических симптомов использовался индекс Куппермана (1959), в модификации Е.В. Уваровой (1983). Для оценки симптомов депрессии и тревожности были использованы Шкала сниженного настроения – субдепрессии В. Зунга, разработанная на русском языке НИИ имени В.М. Бехтарева в модификации Т.И. Балашовой (ZDS) и Шкала тревожности/тревоги Спилбергера-Ханина (STAI), предназначенные для самостоятельного заполнения. Личностная тревожность (черта характера) свидетельствует об устойчивой склонности характера воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие и реагировать состоянием тревоги. Реактивная тревога (состояние) характеризуется беспокойством, напряжением, нервозностью в конкретный момент или интервал времени.

Обследование в ходе исследований по применению препаратов менопаузальной гормональной терапии

Перед назначением препаратов МГТ и каждые 12 недель в течение 6 месяцев наблюдения проводилось обследование и анкетирование. Исходно проводилось стандартное обследование, принятое перед началом МГТ. Каждые 12 недель проводилось измерение окружности талии и бедер в сантиметрах, расчет ИМТ, измерение АД ртутным тонометром по методу Короткова в положении сидя после пятиминутного отдыха, исследование уровня HbA_{1c}. После окончания периода наблюдения в группах МГТ проводилось оценка диабетической нефропатии, периферической полинейропатии, состояния глазного дна.

При необходимости, женщинам было рекомендовано снижение массы тела с помощью уменьшения калорийности рациона и дозированных физических аэробных нагрузок (не менее 160 минут в неделю), проводилась коррекция антигипертензивной и сахароснижающей терапии.

Статистические методы анализа данных

Межгрупповое сравнение распределений количественных переменных проводилось с использованием U теста Манна-Уитни. Для сравнения дихотомических переменных рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ) и использовался точный критерий Фишера. Для прочих номинальных или порядковых переменных применялся критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность. Одномерный многофакторный анализ – биномиальная логистическая регрессия – использовался для оценки зависимости между факторами риска сексуальной

дисфункции (и другими факторами и ковариатами) и вероятностью сексуальной дисфункции (в качестве зависимой переменной). Принимая во внимание поисковый характер настоящего исследования, поправки на множественные сравнения не проводилось. Достоверным считали $p < 0,05$. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартное отклонение (SD), в скобках указаны согласно следованию: медиана (Me), интерквартильный интервал (IQR). Статистический анализ данных выполнялся с помощью пакета SPSS 17,0 (SPSS, Чикаго, США).

Результаты исследования

Влияние сахарного диабета и ассоциированных факторов на сексуальную функцию женщин в пери- и постменопаузе

По результатам анкетирования качество отношений с партнером и уровень уверенности в себе, как в сексуальном партнере, были ниже в группе с СД ($p=0,003$ и $p < 0,001$, соответственно). Сексуально активными среди женщин с СД были только 125 из 368 человек – 34,0%. В группе без нарушений углеводного обмена достоверно больше – 160 из 314 человек (51,0%) ($p < 0,001$). Сексуальная дисфункция, расстройство оргазма, снижение lubricации и диспареуния были более распространены в группе с СД ($p < 0,001$) (рис. 1 и 2). Сексуальные проблемы, как правило, имели сочетанный характер.

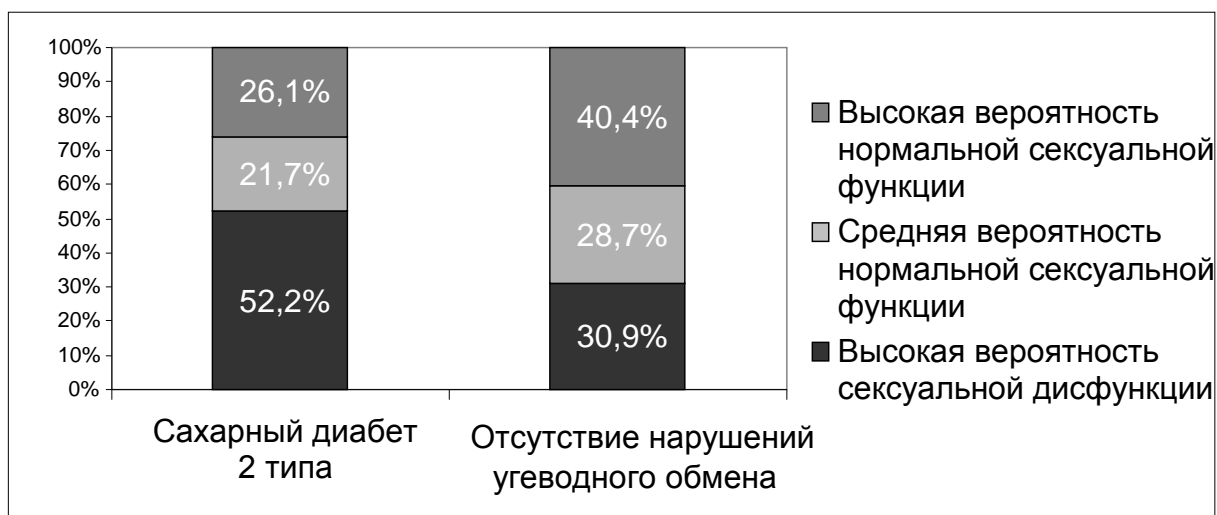


Рис. 1. Распространенность женской сексуальной дисфункции в пери- и постменопаузе

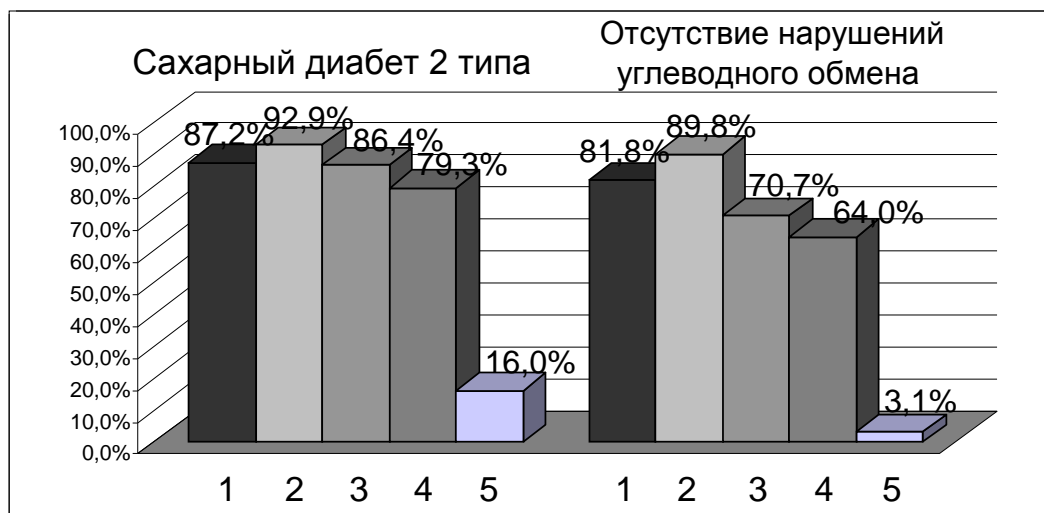


Рис. 2. Распространенность нарушений женской сексуальной функции в пери- и постменопаузе:

1 – снижение либидо; 2 – расстройство субъективного компонента возбуждения; 3 – снижение lubricации; 4 – расстройство оргазма; 5 – диспареуния.

С целью оценки влияния различных факторов, исключения влияния возраста и других различающихся в группах переменных был проведен детальный одномерный многофакторный анализ – биномиальная логистическая регрессия (таблица 4). По результатам, СД является независимым фактором, увеличивающим риск женской сексуальной дисфункции до 2,4 раз ($p < 0,001$). Повышение уровня HbA_{1c} выше 7% увеличивало риск расстройства оргазма до 21,2 раз ($p = 0,007$), также возрастала вероятность сексуальной дисфункции. При повышении уровня HbA_{1c} выше 7,5% влияние данного показателя ослабевало и становилось статистически незначимым, что на этом этапе было обусловлено возрастанием влияния других, более значимых факторов. Среди них были: наличие диабетической периферической полинейропатии, повышавшее вероятность расстройства субъективного компонента возбуждения (ОШ=7,0, $p = 0,011$) и снижения lubricации (ОШ=3,4, $p = 0,001$); продолжительность СД более 5 лет, также увеличивавшее вероятность расстройства оргазма (ОШ=4,3, $p = 0,003$); увеличение ИМТ более 30 кг/м², повышавшее риск снижения либидо до 10,4 раз ($p = 0,001$) и lubricации до 5,6 раз ($p < 0,001$).

В связи с существующими данными литературы о негативном влиянии депрессии на женскую сексуальную функцию и высоким уровнем личностной тревожности ($p < 0,001$) женщин с СД (см. таблицу 1) данные показатели были включены в многофакторный анализ. Статистически значимого повышения риска сексуальной дисфункции в случае увеличения количества симптомов депрессии не выявлено (см. таблицу 4). Напротив, уровень личностной тревожности оказывал незначительное, но статистически значимое влияние на lubricацию (ОШ=1,2, $p = 0,004$) и риск сексуальной дисфункции (ОШ от 1,05 до 1,1, $p < 0,001$) во всех логистических моделях.

Таблица 4 – Факторы риска сексуальной дисфункции – основные характеристики бинарных логистических моделей (референсная категория зависимой переменной – высокая или средняя вероятность нормальной сексуальной функции)¹

Переменная	Референсная категория ²	р	ОШ	95% ДИ для ОШ
Поздние осложнения СД имеются	отсутствуют	0,014	2,122	1,163-3,870
Продолжительность СД, лет	<5			
	5-9	0,538	1,232	0,635-2,390
	10-14	0,017	2,553	1,184-5,506
	15-19	0,934	0,967	0,442-2,119
>19	0,146	2,296	0,749-7,036	
Индекс массы тела, кг/м ²	-----	0,004	1,072	1,023-1,125
Гликированный гемоглобин, %	<7,0			
	7,0-7,5	0,012	2,426	1,217-4,836
	>7,5	0,943	0,981	0,573-1,679
Индекс Куппермана, баллы	-----	<0,001	1,059	1,027-1,091
Личностная тревожность, баллы	-----	0,001	1,050	1,021-1,080
Депрессия, баллы	-----	0,091	0,969	0,935-1,005

Примечания. 1 Для всех переменных (и всех неререференсных категорий мультиномиальных переменных) приводятся следующие характеристики (согласно следованию): уровень значимости р по результатам Омнибус теста, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ): нижний предел – верхний предел; 2 Референсные категории указаны только для качественных переменных; Представленная модель имеет 25,1% вероятности выполнения в реальности при отсутствии достоверных различий с реальностью (р=0,136).

Влияние комбинации 17-β эстрадиола с дроспиреноном на сексуальную функцию женщин с сахарным диабетом в постменопаузе

Сравнительный анализ количества баллов по доменам сексуальной функции и распространенности их нарушений исходно и через 6 месяцев наблюдения показал достоверное улучшение в группе 17-β эстрадиола с дроспиреноном по всем показателям (рис. 3, 4, 5), снижение распространенности сексуальной дисфункции с 57 (25/44 случая) до 21% (9/42 случая) (р<0,001). Уменьшение процента расстройства оргазма с 82 (36/44 случая) до 74% (31/42 случая) не достигло статистической значимости к окончанию периода наблюдения (р=0,238), однако отмечено достоверное повышение баллов (р=0,017), характеризующих оргазм, к этому сроку (см. рис. 4). Снижение распространенности диспареунии с 25 (8/32 случая) до 9% (3/32 случая) через 3 месяца и 0 случаев через 6 месяцев отмечено в группе МГТ (р=0,044). Однако следует отметить низкую распространенность данной патологии среди участниц исследования.

Количество «удовлетворенных» качеством сексуальной жизни к окончанию периода наблюдения в группе МГТ увеличилось с 8 из 44 (18%) до 21 из 42 (50%) женщин ($p < 0,001$).

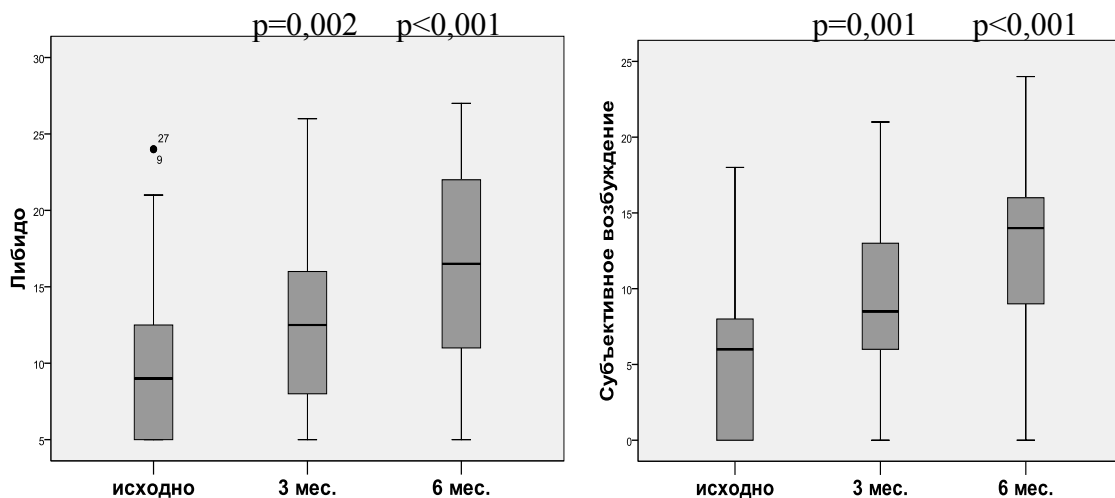


Рис. 3. Уровень баллов по доменам сексуальной функции (либидо, субъективный компонент возбуждения) в группе женщин, получавших комбинацию 17-β эстрадиола с дроспиреноном исходно, через 3 и через 6 месяцев лечения

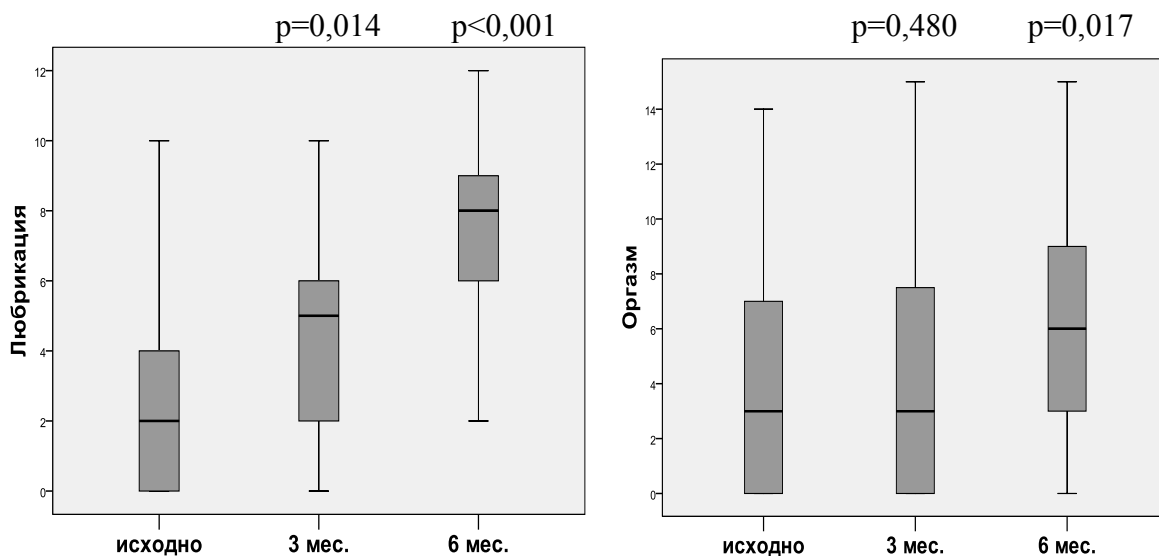


Рис. 4. Уровень баллов по доменам сексуальной функции (любрикация, оргазм) в группе женщин, получавших комбинацию 17-β эстрадиола с дроспиреноном исходно, через 3 и через 6 месяцев лечения

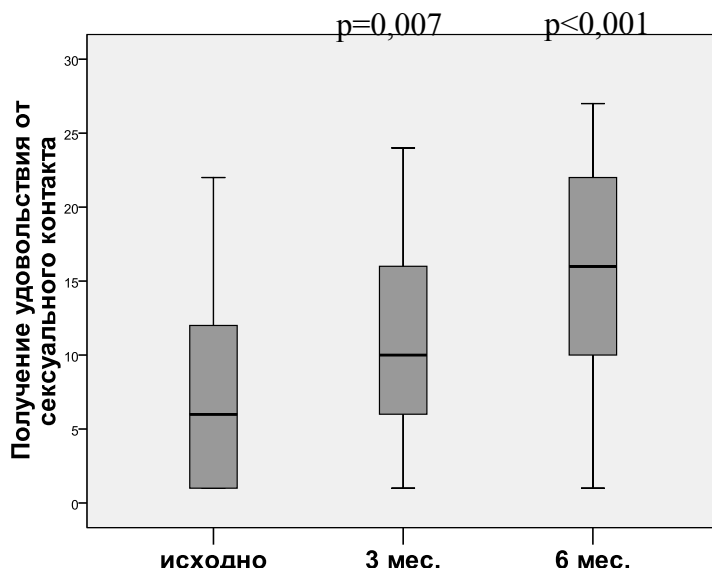


Рис. 5. Уровень баллов по домену получения удовольствия от сексуального контакта в группе женщин, получавших комбинацию 17-β эстрадиола с дроспиреноном исходно, через 3 и через 6 месяцев лечения

В контрольной группе, напротив, наблюдалось некоторое уменьшение количества баллов по доменам сексуальной функции, отсутствие изменений в отношении сексуальной активности и снижение удовлетворенности качеством сексуальной жизни ($p < 0,001$).

Статистически значимых различий в динамике уровня HbA_{1c} , массы тела и АД между группами за период наблюдения не было ($p > 0,05$). Динамики уровня суточной экскреции альбумина ($p = 0,962$), СКФ ($p = 0,948$), состоянии глазного дна, распространенности диабетической полинейропатии ($p = 1,000$) среди женщин в группе МГТ при оценке через 6 месяцев лечения не выявлено.

Количество участниц исследования, которых необходимо было пролечить комбинацией 17-β эстрадиола с дроспиреноном для предотвращения одного клинически значимого случая сексуальной дисфункции (number needed to treat) (NNT) – 1,9 (≈ 2), что означает, что лечение было эффективно более, чем у половины женщин.

Влияние интравагинальной формы эстриола на сексуальную функцию женщин с сахарным диабетом в постменопаузе

На фоне 6 месяцев применения эстриола распространенность сексуальной дисфункции снизилась с 58 (25/43 случая) до 39% (15/39 случая), не достигнув, тем не менее, статистической значимости ($p = 0,170$). Улучшение сексуальной функции было отмечено уже через 3 месяца лечения в группе МГТ, преимущественно за счет улучшения lubricации ($p < 0,001$) (Рис. 6) и снижения распространенности диспареунии с 16% (4/43 случаев) до 0 случаев ($p = 0,044$). Через 6 месяцев наблюдалось статистически значимое повышение количества баллов по домену удовольствия от сексуального

контакта (см. Рис. 6), повышение количества баллов также по другим доменам сексуальной функции, не достигшее статистической значимости ($p>0,05$). 2 из 39 женщин (5%) в группе МГТ к окончанию периода наблюдения стали проявлять сексуальную активность с включением полового акта.

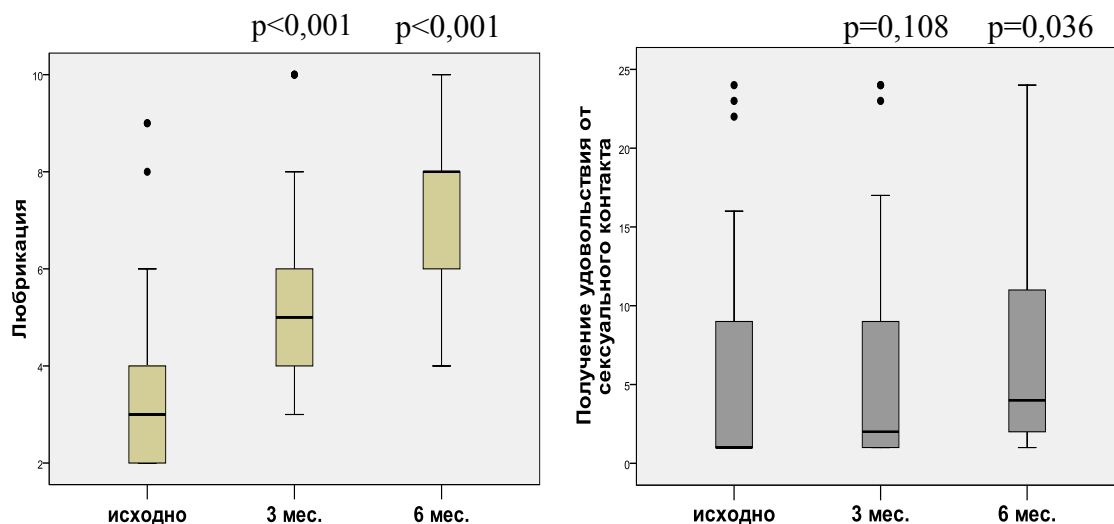


Рис. 6. Уровень баллов по доменам сексуальной функции в группе женщин, получавших эстриол исходно, через 3 и через 6 месяцев лечения

В контрольной группе, напротив, наблюдалось уменьшение уровня lubricации, либидо, получения удовольствия от сексуального контакта, увеличение распространенности диспареунии с 9% (2/44 случаев) до 22% (5/35 случаев), отсутствие изменений в отношении удовлетворенности качеством сексуальной жизни.

Динамики уровня суточной экскреции альбумина ($p=0,956$), СКФ ($p=0,932$), состоянии глазного дна, распространенности диабетической полинейропатии среди ($p=1,000$) женщин в группе МГТ при оценке через 6 месяцев лечения не выявлено.

Количество участниц исследования, которых необходимо было пролечить эстриолом для предотвращения одного клинически значимого случая снижения lubricации (number needed to treat) (NNT) – 1,2 (≈ 1), что означает, что лечение приводило к увеличению lubricации почти у всех женщин, к устранению диспареунии – у всех пациенток.

ВЫВОДЫ

1. СД 2 типа является независимым фактором, увеличивающим риск женской сексуальной дисфункции в пери- и постменопаузе до 2,4 раз;
2. Повышение уровня HbA_{1c} выше 7,0%, продолжительность СД более 10 лет, наличие периферической полинейропатии, увеличение ИМТ, а также высокий уровень личностной тревожности являются предикторами женской сексуальной дисфункции в пери- и постменопаузе;

3. Применение комбинации 17-β эстрадиола с дроспиреноном у женщин с СД 2 типа в постменопаузе в течение 6 месяцев снижает вероятность сексуальной дисфункции, повышая либидо, снижая вероятность расстройства субъективного и генитального компонентов возбуждения и диспареунии;
4. Применение интравагинальной формы эстриола у женщин с СД 2 типа в постменопаузе в течение 3 месяцев повышает уровень смазки, эффективно в отношении диспареунии, но не влияет на распространенность сексуальной дисфункции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно осуществлять скрининг сексуальной дисфункции среди женщин с СД, особенно с СД 2 типа с поздними осложнениями в пери- и постменопаузе;
2. Необходимо ставить в известность женщин с СД 2 типа о распространенности сексуальной дисфункции при СД, возможных механизмах воздействия хронической гипергликемии на женскую сексуальную функцию и способах профилактики и лечения сексуальных проблем;
3. Оценку сексуальной функции и лечение сексуальной дисфункции у женщин с СД 2 типа осуществлять только после достижения уровня HbA_{1c} ниже 7,0% и, по возможности, ИМТ ниже 30 кг/м²;
4. Показано применение в течение как минимум 6 месяцев, при отсутствии соответствующих противопоказаний, комбинации 17-β эстрадиола с дроспиреноном у женщин с СД 2 типа в постменопаузе с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома для коррекции снижения либидо, расстройств субъективного и генитального компонентов возбуждения, а также сочетания нарушений сексуальной функции, вызывающих персональный дистресс;
5. Показано применение в течение как минимум 3 месяцев, при отсутствии соответствующих противопоказаний, интравагинального крема эстриола у женщин с СД 2 типа в постменопаузе при наличии атрофического кольпита для повышения смазки и устранения диспареунии, вызывающих персональный дистресс.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Влияние препарата «Анжелик» на качество сексуальной жизни женщин с СД 2 типа в постменопаузе / Т.Ю. Беркетова, Т.И. Романцова, **А.С. Погорелова**, А.З. Саркисян, А.К. Рагозин // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 3(16). – С. 31-36.

- 2) Применение локальных форм эстриола при урогенитальных расстройствах у пациентки с сахарным диабетом в постменопаузе / А.З. Саркисян, **А.С. Погорелова**, Т.Ю. Беркетова, Г.А. Мельниченко, Н.Л. Козловская // Проблемы женского здоровья. – 2011. – № 3. – Том 6. – С. 55-58.
- 3) Сексуальная функция женщин с сахарным диабетом 2 типа в пери- и постменопаузе / **А.С. Погорелова**, Т.Ю. Беркетова, Г.А. Мельниченко, А.К. Рагозин // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 1. – С. 29-33.
- 4) Факторы риска сексуальной дисфункции у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / **А.С. Погорелова**, Т.Ю. Беркетова, Г.А. Мельниченко, А.К. Рагозин // Доктор.Ру. – 2012. – № 1(69). – С. 68-73.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИМТ	индекс массы тела
МГТ	менопаузальная гормональная терапия
ОШ	отношение шансов
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТССТ	таблетированная сахароснижающая терапия
УКБ	Университетская клиническая больница
HbA _{1C}	гликированный гемоглобин
IQR	inter-quartile range (интерквартильный интервал)
M	mean (среднее значение)
Me	median (медиана)
p	критический уровень значимости, соответствующий вероятности нулевой гипотезы
SD	standard deviation (стандартное отклонение)
χ^2	критерий «хи-квадрат»