

МЕТОДЫ ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЛОГИИ В КОРРЕКЦИИ АНДРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Сулейменов Е.А.¹, Уалиханова А.У.², Телеспаяев С.М.³

¹ *Казахстанско-Российский медицинский университет кафедра урологии, Научный центр урологии им. Б.У. Джарбусынова, Республика Казахстан (050000, г. Алматы, ул. Торекулова д. 71 угол Сейфулина), e-mail: nuo_ktu@mail.ru*

² *РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК», Республика Казахстан (010016, г. Астана, ул. Е495, строение 2), e-mail: uuaigerim@mail.ru*

³ *ГКП на ПХВ «Карасайская центральная районная больница», Республика Казахстан (040900, Алматинская область, Карасайский район, г. Каскелен, ул. Жангозина, 14) e-mail: rpkaracai@mail.ru*

Предложен новый подход к лечению сочетанных заболеваний эндокринной системы, таких как метаболический синдром и андрогенный дефицит. Рассматривая метаболические нарушения, связанные с эндокринной системой и возрастом как системную проблему с одной стороны и как проявления эндотоксикоза с другой, предложена методика очищения интерстициального пространства в комплексной терапии этих пациентов. Проведено обследование и лечение 132 пациентов, распределенных на группы в зависимости от вида получаемой терапии. Анализ данных проводился также по критерию инсулинорезистентности и сохранности функциональных резервов организма как метода системного контроля (организменный уровень оценки). Полученные результаты позволяют считать комплекс – питьевой бальнеотерапии, миостимуляции, массажа и антигомтоксикологической терапии на фоне андрогензаместительной терапии перспективным методом лечения и реабилитации пациентов с метаболическим синдромом и андрогенной недостаточностью.

Ключевые слова: возрастной андрогендефицит, немедикаментозная терапия, питьевая бальнеотерапия, метаболические нарушения, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

METHODS CLINICAL LYMPHOLOGY IN THE CORRECTION OF ANDROGEN DEFICIENCY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

¹Suleimenov E.A., ²Ualihanova A.U., ³Telespaev S.M.

¹ *Kazakh-Russian Medical University Department of Urology, Scientific Centre Urology them. B.U. Jarbussynova, Republic of Kazakhstan (050000, Almaty, st. Torekulova, 71 corner Seyfulina st.), e-mail : nuo_kmu@mail.ru*

² *"Hospital Medical Center Office of the President of the Republic of Kazakhstan", Republic of Kazakhstan (010016, Astana, st E495 Building 2), e-mail: uuaigerim@mail.ru*

³ *"Karasai central regional hospital", the Republic of Kazakhstan (040900, Almaty region, Karasai District, Kaskelen, st. Zhangozina, 14) e-mail: rpkaracai@mail.ru*

A new approach to the treatment of associated endocrine diseases, such as metabolic syndrome and androgen deficiency. Considering the metabolic disorders related to the endocrine system and age as a systemic problem on the one hand and as a manifestation of endotoxemia on the other, the technique of purification of the interstitial space in the treatment of these patients. The examination and treatment of 132 patients divided into groups depending on the kind of therapy. Data were analyzed as the criterion of insulin resistance and preservation of functional reserves of the organism as a method of system control (organismal level of assessment). The results suggest a complex - drinking balneotherapy myostimulation, massage therapy and antigomtoksikologic background androgen therapy a promising method for the treatment and rehabilitation of patients with metabolic syndrome and androgen deficiency.

Keywords: age-related androgen deficiency, non-drug treatment methods, water-drinking therapy, metabolic disorders, insulin resistance

Необходимость использования немедикаментозных методов и нетрадиционных подходов в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся метаболическими нарушениями, продиктована самой природой этих процессов – множественные полисистемные проявления, быстрое прогрессирование осложнений, значительное снижение

качества жизни. Сочетание таких заболеваний, как метаболический синдром (МС) и андрогенная недостаточность у мужчин встречается достаточно часто, поскольку тестостерон является одним из важнейших факторов, регулирующих метаболические процессы в мужском организме. Андрогенный дефицит (АнД) приводит к комплексным изменениям в организме мужчины, вызывающим повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения [1,2]. Частота встречаемости андрогенного дефицита и метаболического синдрома увеличивается с возрастом, что объясняется, в основном, эндогенными механизмами, приводящими к нарушению выработки тестостерона и увеличению инсулинорезистентности. О влиянии факторов внешней среды на формирование этих заболеваний известно, но им уделяется гораздо меньше внимания, чем они заслуживают. Однако не следует забывать, что на организм современного человека постоянно воздействуют не только эндогенные, но и параэкологические патогенные факторы, которые, помимо связанных с деятельностью индивида – стресс, вредные привычки, нарушения пищевого поведения – включают и антропогенные факторы внешней среды – химические соединения, медикаменты и др. [3]. Эти компоненты накапливаются в интерстиции и жировой ткани, активно влияя на метаболические процессы и гормональные регулирующие механизмы. Мы посчитали, что имеем достаточно оснований, чтобы подойти к рассмотрению метаболического синдрома (МС) в сочетании с андрогенной недостаточностью (АнД) как к проявлению внутреннего эндотоксикоза и включить методы детоксикации и стимуляции интерстициально-гуморального транспорта в лечебный комплекс. В подавляющем большинстве клинических исследований не учитываются нарушения интерстициально-гуморального транспорта как фактор, отягощающий течение эндокринных заболеваний, однако для внутренней среды организма он имеет большое значение, а тканевое и лимфатическое звено вовлекаются в патологический процесс независимо от его этиологии и патогенеза, однако, в отличие от кровеносного звена, остаются вне нормализующих воздействий.

Цель исследования: изучить эффективность методов стимуляции интерстициально-гуморального транспорта в комплексной терапии андрогенной недостаточности у больных с метаболическим синдромом.

Материал и методы. Всего было обследовано 132 пациента с андрогенной недостаточностью, в том числе у 73 чел. – в сочетании с метаболическим синдромом. Пациенты методом рандомизации были распределены на 3 группы: контрольная (пациенты получали только заместительную терапию гелем тестостерона) – 44 чел.; группа сравнения – 45 чел. на фоне андрогензаместительной терапии получали комплекс: питьевая бальнеотерапия и общий массаж на аппарате LPG Cellu M6; группа наблюдения – 43 чел.

Пациентам группы наблюдения назначались: питьевая бальнеотерапия в сочетании с курсом миостимулирующей терапии (основной частотный диапазон 30-150 Гц.) № 10 ежедневно или через день, общий массаж на аппарате LPG Cellu M6 № 10 ежедневно и средства стимуляции лимфатического дренажа и интерстициально-гуморального транспорта (комплекс препаратов фирмы Neel в соответствии с опубликованными фирмой протоколами Лимфомиозот, Гепар композитум, Убихинон композитум) также на фоне андрогензаместительной терапии.

Наряду с общепринятыми методами исследования (анамнестическое, физикальное обследование, включая определение состояния вегетативной нервной системы и половых рефлексов, лабораторное) проводилось специальное комплексное обследование пациентов. Количественное изучение жалоб больного и качество жизни исследовалось по шкале МИЭФ. Для дифференциальной диагностики различных вариантов ЭД использовался Риджи-Скан мониторинг и способ дифференциальной диагностики ректальными суппозиториями по авторской методике (патент на изобретение №21993 от 26.10.2009г.Кз). Контроль изменений липидного обмена осуществлялся по уровню холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) высокой (ХС ЛПВП) плотности, индекса атерогенности по общепринятым алгоритмам. Оценка эндокринной функции пациентов проводилась на основании определения иммуноферментным методом в сыворотке крови лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, эстрадиола, инсулина и С-пептида. Вычисляли индекс массы тела (ИМТ), индекс отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Инсулинорезистентность оценивалась по индексу НОМА-IR (уровень инсулина натощак (МЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5). Уровень коморбидности оценивался по шкале CIRS (высокий уровень более 14 баллов). Определяли силу мышц сгибателей пальцев (кистевая динамометрия) с использованием ручного механического динамометра ДК-100 (регистрационное удостоверение №ФСР 2008/02239). Важнейшими критериями эффективности и достаточности проводимой терапии, адекватности реабилитационных мероприятий являются активность регуляторных систем и адаптационный потенциал, которые наиболее распространены в оценке функционального резерва организма [5,6]. Вычислялся показатель адаптационного соответствия (патент на изобретение № 2342900) с помощью автоматизированной оценки (свидетельства об официальной регистрации № 2007614560).

$$ПАС=0,011(P-P^*)+0,014(S-S^*)+0,008(D-D^*)+0,009(W-W^*),$$

где P – частота пульса фактическая (удары/мин.); P* - частота пульса идеальная в пределах возрастной нормы (удары/мин.); S – систолическое артериальное давление фактическое в среднем за сутки (мм ртутного

столба); S^* – систолическое артериальное давление идеальное (мм ртутного столба); D – диастолическое артериальное давление фактическое в среднем за сутки (мм ртутного столба); D^* – диастолическое артериальное давление идеальное (мм ртутного столба); W – масса тела фактическая на момент обследования (кг); W^* – масса тела идеальная (кг); H – рост пациента на момент обследования (см).

Высокий уровень функциональных резервов соответствовал значениям $-3 \geq \text{ПАС} < 0$, удовлетворительный – $0 \geq \text{ПАС} < 0,3$, низкий – при значениях ПАС больше 0,3. Обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 10,0 (Matematica®, Matlab®, Harvard Graphics®) американской фирмы StatSoft.

Полученные результаты. Сравнительная оценка эффективности предложенных комплексов проводилась в зависимости от сохранности функциональных резервов и уровня коморбидности. При этом показатель адаптационного соответствия как критерий изменяемый использовался и для контроля эффективности проводимой терапии. На начальном этапе исследования выраженность клинических проявлений: мочеполовые расстройства (снижение либидо, эректильная дисфункция), вегето-сосудистые (гиперемия лица, «приливы», колебания артериального давления, проявления кардиалгии, головокружения), психоэмоциональные (повышенная раздражительность, утомляемость, бессонница, ухудшение общего самочувствия, депрессии), соматические (уменьшение мышечной силы, увеличение массы тела или прогрессирование ожирения, атрофия кожи, уменьшение вирилизации) в группах принципиально не отличались. Однако сравнительный анализ данных у пациентов с метаболическим синдромом (73 чел.) и не имеющих проявлений МС (59 чел.) показал различия в проявлениях не только по соматическим критериям (что и было основой для дифференциации пациентов), но и по выраженности вегето-сосудистых проявлений и психоэмоциональных расстройств. У пациентов с МС «приливы» отмечены у 39 чел. (73,4%), колебания артериального давления у 73 чел. (100%), головокружения у 36 чел (49,3%) в сравнении с группой пациентов с нормальным уровнем ИМТ (18,6%; 45,7%; 6,8% соответственно). Пациенты с МС в два раза чаще жаловались на бессонницу и ухудшение общего самочувствия. Депрессивные настроения отметили 28 (38,4%) пациентов с МС. Проявления дислипидемии отмечены у 56 пациентов (76,7%) больных с метаболическим синдромом (в группе пациентов с нормальной массой тела – 13 чел – 22,1%), а у 4 пациентов, из числа обследованных, был впервые выявлен сахарный диабет 2 типа.

В процессе динамического наблюдения, помимо сравнения результатов, полученных у пациентов с различными вариантами предлагаемой терапии, мы постоянно обращали внимание на сравнение полученных результатов у пациентов с нормальным ИМТ и метаболическим синдромом внутри каждой группы.

Наиболее значимые результаты были получены у пациентов группы наблюдения. Помимо улучшения общего самочувствия более, чем у половины пациентов группы наблюдения отмечено уменьшение массы тела, а в группе пациентов с МС снижение массы тела отмечено у 100% пациентов от 4 до 9% от исходной, и, что наиболее значимо в оценке инсулинорезистентности, уменьшение индекса ОТ/ОБ. Результаты исследований, характеризующих внешние проявления инсулинорезистентности (ИМТ, ОТ/ОБ), у пациентов группы сравнения принципиально от данных группы контроля не отличались и не имели выраженной динамики за период наблюдения (1-3 мес.), хотя клиническое улучшение и уменьшение выраженности психоэмоциональных расстройств пациенты группы сравнения отмечали чаще (100% и 88,9% соответственно) (табл.1).

Таблица 1

Критерии оценки эффективности

Критерии оценки	Группа контроля n=44	Группа сравнения n=45	Группа наблюдения n=43
	n / %	n / %	n / %
улучшение клинических параметров (уменьшение жалоб)	39/88,9	45/100	43/100
снижение массы тела	4/9,1	6/13,3	24/55,8*
увеличение мышечной силы	13/36,1	23/51,1*	24/55,8*
улучшение гормонального статуса (повышение уровня общего и свободного тестостерона; снижение показателей С-пептида и инсулина)	32/72,7	34/75,5	39/90,7*
нормализация липидного обмена	19/43,2	22/48,9	29/67,4*

Примечание: p* – уровень статистической значимости в сравнении с группой контроля.

Включение андрогензаместительной терапии в комплексе с антигомотоксикологическими препаратами позволили получить оптимальный эффект у большинства пациентов с метаболическим синдромом (табл.2). Для оптимизации сравнительного анализа мы выбрали количественные критерии эффективности (% или количество баллов), подтверждающих эффективность воздействия (табл.2).

Таблица 2

Сравнительная оценка динамики клинических проявлений

Показатель	Пациенты группы сравнения n/%	Пациенты группы наблюдения n/%	Пациенты группы контроля n/%
ИМТ↓>5%	27/60,0	26/60,5	23/56,1

СИ ↑>5%	23/51,1	24/55,8	21/51,2
ИА↓	28/62,2	29/67,4	22/53,6
ТС↑	23/51,1	35/81,4	33/80,4
НОМА↓	11/24,4	21/48,8	22/53,6
CIRS↓>46	12/26,7	18/41,8	11/26,8
ПАС↓	8/17,8	12/27,9	8/19,0
МИЭФ↑>46	30/66,7	32/74,4	29/70,7

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; СИ – силовой индекс (динамометрия); ИА – индекс атерогенности; ТС – тестостерон; НОМА – индекс инсулинорезистентности; CIRS – индекс коморбидности; ПАС – показатель адаптационного соответствия; МИЭФ – суммарный индекс сексуальной активности.

Стимуляция интерстициально-гуморального транспорта и лимфодренажа с использованием антигомотоксикологических препаратов приводила не только к снижению массы тела, но и к уменьшению проявлений инсулинорезистентности, что мы связываем с эффектом уменьшения эндотоксикоза, а также с улучшением выделительной функции почек и печени. У пациентов группы наблюдения триглицериды уменьшались с $2,4 \pm 0,11$ ммоль/л до $1,77 \pm 0,8$ ммоль/л, а спустя 3 месяца до $1,56 \pm 0,1$ ммоль/л. ($p < 0,01$). В группе сравнения после некоторого периода устойчивости показателей триглицеридов в дебюте обследования ($2,28 \pm 0,4$ ммоль/л до начала лечения) и $2,12 \pm 0,8$ ммоль/л ($p > 0,1$) после завершения курса лечения, связанный с эффектом от проведенного общего лечебного курса, через 3 месяца повышался до $2,65 \pm 0,9$ ммоль/л ($p > 0,5$ в сравнении с исходным) на фоне возвращения пациента к привычному образу жизни. Включение стимуляторов интерстициально-гуморального транспорта в реабилитационный комплекс позволило повысить эффективность медицинской реабилитации в группе обследованных не только у пациентов с высоким уровнем реабилитационных возможностей, но и у пациентов с исходно низким ФР ($\chi^2=11,4$, $p < 0,001$), что позволяет признать перспективность метода (табл.3). Методика, направленная на активацию тканевого метаболизма, опосредованно приводила к увеличению функциональных резервов и улучшению реабилитационного прогноза. Большинство пациентов с метаболическим синдромом оказались в подгруппах с низким уровнем функциональных резервов, поэтому динамика основных показателей, характеризующих клинические проявления и метаболические нарушения, была для этой группы пациентов наиболее значимой (табл.3).

Таблица 3

Динамика проявлений андрогенного дефицита в процессе медицинской реабилитации с использованием стимуляторов лимфатического дренажа

Клинические проявления	Группа Наблюдения 1 (ФР↓) (n=18)			Группа наблюдения 2 (ФР↑) (n=25)			Группа сравнения		
	1	2	P1	1	2	P1	ФР↑ (n=23)	ФР↓ (n=18)	P1
МПР	18(100)	6(33)	0,01	25(100)	10(40)	0,001	28(100)	15 (53)	<0,001
ВСР	10(56)	2(11)	0,29	9(36)	4(16)	0,26	8(28)	1(4)	<0,001
ПЭР	11(61)	4(22)	0,13	18(72)	5(20)	0,008	20(71)	6(21)	<0,001
СР	18(100)	8(44)	0,03	25(100)	10(40)	0,001	21(75)	16(57)	<0,001

Примечание: 1 – исследование на начало наблюдения; 2 – исследование после завершения комплекса медицинской реабилитации. ФР – функциональные резервы организма; МПР – мочеполовые расстройства; ВСР – вегетососудистые расстройства; ПЭР – психоэмоциональные расстройства; СР – соматические расстройства. P1 – достоверность разницы динамики показателей у пациентов группы наблюдения 1; P2 – достоверность разницы динамики показателей у пациентов группы наблюдения 2; P3 – достоверность разницы между группами наблюдения и группой сравнения на начало наблюдения.

У 100% пациентов, как 1, так и 2 группы наблюдалась положительная динамика уровня холестерина (с $7,6 \pm 0,7$ ммоль/л до $6,1 \pm 0,3$ ммоль/л, $P < 0,0001$), триглицеридов (с $2,8 \pm 0,5$ ммоль/л до $2,1 \pm 0,3$ ммоль/л, $P < 0,0001$), гликемии (с $6,8 \pm 0,4$ ммоль/л до $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л, $P < 0,0001$).

У пациентов группы наблюдения выявлено снижение уровня ПАС даже у тех пациентов, у которых этот показатель изначально находился в пределах значений, соответствующих нормальному и высокому уровню базовой (биологической) составляющей реабилитационного потенциала.

Заключение. Методы стимуляции интерстициально-гуморального транспорта – это система интракорпоральной эфферентной терапии, включающая в себя последовательно выполняемые детоксикационные мероприятия, направленные на все уровни детоксикации, начиная с санации окологлобулярного пространства. Эти методы, как одно из альтернативных направлений медицинской науки, предусматривают комплексный подход к лечению человека как единой биологической системы. Поэтому вполне естественным нам представилось включение в реабилитационный комплекс наших пациентов методов, позволяющих стимулировать интерстициально-гуморальный транспорт, удалять из клеточного окружения выделяемые клетками отходы, экзогенные и эндогенные токсины. Успешность восстановительного лечения больных СД определяется уровнем функциональных возможностей организма. Стимуляция лимфатического дренажа у пациентов с комплексными гормонально-метаболическими нарушениями активировала биологические ресурсы, стимулировала адаптационные механизмы, что приводило к повышению реабилитационных возможностей пациента. Наши исследования показали, что основные методы реабилитации, используемые на этапе санаторно-курортного лечения, не обладая самостоятельным метаболическим действием, благодаря направленному влиянию оздоровительных факторов

являются очень эффективными. Высокая эффективность у пациентов с метаболическим синдромом очевидно связана с повышением чувствительности тканевых рецепторов к действию инсулина после курса тканевой детоксикации.

Список литературы

1. Курникова, И.А. Количественная оценка реабилитационных возможностей больных сахарным диабетом. Фундаментальные исследования. 2010; N 2: 57-64.
2. Курникова И.А. Эффективность реабилитации больных сахарным диабетом на этапе восстановительного лечения. Медицинский альманах.2010; N 2 (11): 79-83.
3. Верткин А. В. Репродуктивное здоровье ч. 2; 2010.
4. Araujo A. B., Travison T. G., Bhasin S. et al. Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men // J Am Geriatr Soc. 2008. № 56 (11). С. 2000–2008.
5. Chen R., Wittert G.A., Andrews G.R. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men // Diabetes Obes Metab 2006; 8: 429-35.
6. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force European Society of cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology., 1996, утвержденные в РФ 2002г.

Рецензенты:

Князева Т.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела кардиологии ФГБУ «РНЦ Медицинской реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва;

Орехова Э.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии ФГБУ «РНЦ Медицинской реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.