

Возможности монотерапии гипофертильности у лиц с хроническим простатомезикулитом

В.В. Спиридоненко

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

При проведении монотерапии комплексным препаратом Зиман у мужчин с хроническим простатомезикулитом, осложненным гипофертильностью, в течение 3 мес было установлено улучшение морфологических и кинетических показателей спермограммы, а также повышение уровня фруктозы в сперме.

Ключевые слова: гипоспермия, хронический простатомезикулит, фруктоза спермы, цинк, Зиман.

При лечении хронического простатита (ХП) и его осложнений комбинированные препараты с органотропным действием становятся все более популярными и зачастую выходят на первое место при сравнении с традиционными лекарственными средствами. Особенно наглядно это в странах Западной Европы и Северной Америки, где профилактической медицине уделяют большое внимание.

В последние десятилетия отмечается повышение роста заболеваемости мужской сферы у лиц различных возрастных групп, что требует внимания врачей к этой проблеме.

На современном этапе развития медицины важную роль играет не только выявление патологии, но и профилактика заболеваний мужской половой сферы. В этом качестве давно и с успехом применяют различные комбинации лекарственных веществ, содержащих витамины и микроэлементы, как альтернативу официальным комплексным препаратам.

Являясь продуктом новых технологий и отражая новые концепции охраны здоровья, органотропные микроэлементы часто не находят своего места в схемах лечения. Применение микроэлементов цинка и селена как составляющих ряда комбинированных препаратов из фармакопей различных регионов (Африка, Америка, Азия) у нас не получило широкого распространения. Недостаточный опыт применения в нашей стране и скудное информационное обеспечение врача о различных аспектах терапии данными веществами не способствуют широкому применению препаратов цинка и селена в официальной практике. Тем не менее, именно это способствует самостоятельному поиску новой информации, «ассимиляции» новых продуктов на рынке, а также дает врачу и пациенту возможность выбирать приемлемые средства лечения.

В мировой практике лекарственные средства на основе цинка и селена используют с целью улучшения состояния мужской половой сферы, а также других функций у лиц мужского пола. Большинство средств являются представителями профилактической медицины и содержат данные микроэлементы в суточных дозировках.

Являясь биогенным химическим элементом и незаменимым микроэлементом стероидогенеза, цинк стимулирует рост, развитие, деление различных тканей организма и регулирует деятельность некоторых гормонов (активирует АКТГ и гормон роста). Важнейшей функцией цинка является активное участие в метаболизме гонад, поскольку обеспечивая трофику яичек и предстательной железы (ПЖ), он участвует в синтезе половых стероидов, улучшая эректильную и генеративную функции [2].

Цинк оказывает активное влияние на антиоксидантные системы и процессы окислительной перекисидации, являясь природным катализатором энергетических процессов (белковый и

нуклеиновый обмен), что наглядно реализуется в процессе сперматогенеза. Антиоксидантная способность цинка проявляется оптимизацией гемопоэза, гиполлипидемическим, детоксикационным, антиаллергическим (двухвалентные ионы цинка подавляют секрецию медиаторов аллергии за счет конкуренции с ионами кальция, поступающего в базофильные гранулоциты и тучные клетки) и рядом других эффектов.

Суточная потребность в цинке составляет: у взрослых до 10–20 мг/сут (мужчины – 20–25 мг, женщины – 15–20 мг, беременные – 20 мг). У детей потребность в цинке индивидуальна и зависит от возраста (до 1 года – 3–4 мг, от 1 года до 5 лет – 4–8 мг, от 5 до 10 лет – 8–10 мг, от 10 до 15 лет – 10–15 мг). Токсической является доза, превышающая более 150 мг в сутки.

Начальные признаки экзогенного дефицита цинка включают различные симптомы, в том числе и указывающие на нарушение андрологического статуса в виде снижения эректильной функции, гипофертильности, склонности к кандидозу слизистых оболочек половых органов и хронизации воспалительных заболеваний ПЖ [6]. Это стало основанием для широкого использования профилактических препаратов, улучшающих андрологический статус, фертильность и снижающих риск расстройств, ассоциированных с воспалительными заболеваниями мужской половой сферы.

Давно установлена позитивная роль цинка как эссенциального микроэлемента, регулирующего различные процессы в репродуктивной системе мужчины. В последние десятилетия дефицит внимания андрологов к цинку восполнен наличием ряда препаратов и научных работ, подтверждающих его важную роль в мужском организме [1]. Клинически доказано повышение эффективности терапии цинком при сочетании его с антиоксидантами (соединения селена, витамины водо- и жирорастворимые, коферменты и т.п.) [1–3].

Применение препаратов, оказывающих стимулирующее действие на мужские гонады, является важным и актуальным компонентом как лечения, так и профилактики различных заболеваний мужской половой сферы, приводящих к снижению генеративной функции и имеющих социальную актуальность.

Проводя диагностику описанных выше состояний, клиницисты сталкиваются с нарушениями трофической функции простатомезикулярного комплекса как со следствием бактериального воспалительного процесса. В диагностике состояния последнего широко используют ряд маркеров, из которых наиболее ценным является уровень фруктозы в сперме (скрининг атрезии семенных пузырьков) [5, 8].

При воспалении семенных пузырьков и ПЖ, уровень фруктозы в сперме снижается, что проявляется нарушением кинезограммы эякулята и гипофертильностью. Снижение фруктозы в сперме на фоне патоспермии является основанием не только для углубленного обследования мужчины, а и для назначения индивидуально подобранной трофической терапии, уместной в данной клинической ситуации.

Нормальное содержание фруктозы в спермоплазме обеспечивает энергетическую активность сперматозоидов. Органом, продуцирующим фруктозу, является семенная пузырьковая, поэтому ее считают маркером состояния секреторной функции семен-

ных пузырьков. В процессе фруктолиза происходит выработка АТФ, что определяет энергетический уровень спермокинеза и жизнеспособность сперматозоидов. Нормальное содержание фруктозы в сперме обеспечивает нормальную работу семенных пузырьков, а низкое ее содержание свидетельствует о врожденной аномалии (агенезии семенных пузырьков, атрезии семявыносящих протоков, обструкции эякуляторного протока) везикул. Низкая концентрация фруктозы в сперме характерна и для воспалительных заболеваний половой системы, что проявляется гипопертильностью [4].

Согласно диагностическим критериям уровень фруктозы необходимо исследовать при азооспермии (агенезия семенных пузырьков – низкий уровень фруктозы и рН, высокий уровень содержания лимонной кислоты в семенной жидкости) и синдроме Кляйнфельтера (высокое содержание ФСГ в плазме крови и очень низкое – фруктозы в сперме) [7].

Использование комплексных препаратов в андрологии является популярной и рутинной методикой терапии различных состояний, связанных с азооспермией. Таким препаратом является Зиман, улучшающий энергетические процессы и способствующий оптимизации метаболического статуса в органах и тканях, участвующих в сперматогенезе [3].

Цель исследования: установить клиническую эффективность комбинированного препарата Зиман у мужчин с хроническим простатитом, осложненным астенозооспермией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 8 мес обследованы 58 мужчин с верифицированным хроническим воспалительным заболеванием ПЖ (хронический простатит, стадия нестойкой ремиссии), осложненным гипопертильностью (астенозооспермия). Средний возраст исследуемых лиц составил $32,6 \pm 1,8$ года. Верификацию данного состояния проводили в 2 этапа (микробный пейзаж из секрета ПЖ и спермы, исключение TORCH-инфекции, уточнение вида бесплодия) и соответствовала стандартам ВОЗ и МЗ Украины. Лечение проводили в 2 этапа: 1) эрадикация возбудителя и ликвидация воспаления; 2) трофическая терапия комплексным препаратом Зиман по 3 капсулы на ночь в течение 2 мес.

После установления диагноза все исследуемые были разделены на три группы:

I (n=38) – лица, получавшие в качестве монотерапии препарат Зиман®;

II (контроль 1) – получавшие монотерапию токоферола ацетата в дозе 400 мг/сут внутрь (n=10);

III – (контроль 2) – не получавшие лечения вообще (n=10).

Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте до 40 лет, не имеющие детей и с установленным фактом гипопертильности; наличие хронического простатита в стадии нестойкой ремиссии (верифицированного клинически и цитоморфологически); способность пациента к адекватному сотрудничеству во время лечения; информированное письменное согласие пациента на включение его в исследование; отсутствие участия пациента в других клинических исследованиях на протяжении 6 мес до начала исследования.

Критерии исключения: проведение какой-либо другой терапии, направленной на лечение хронического воспалительного заболевания мужской половой сферы и/или гипопертильности; наличие цитоморфологических, биохимических, гормональных и других изменений, требующих дополнительной диагностики; отсутствие сексуальной активности; наличие заболеваний или состояний, способствующих развитию нежелательных эффектов на фоне терапии; риск оказания какого-либо влияния на задачи исследования; участие пациента в других медицинских исследованиях.

Схема назначения препарата цинка (Зиман®) заключалась в монотерапии в течение 3 мес постоянно в дозе 3 таблетки на ночь. Лечение лиц II группы заключалось в монотерапии токоферола ацетатом в суточной дозе 400 мг внутрь. Контрольные тесты проводили во всех группах на 30-е, 60-е и 90-е сутки от начала лечения. Критериями сравнения служили изменения цитоморфологической картины секрета ПЖ, количественные и качественные показатели спермы до- и после лечения. Обязательным условием было взятие полного отдельного образца эякулята для исследования уровня фруктозы (норма 11–33 ммоль/л).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения у исследуемых были установлены признаки воспалительной реакции в простатическом секрете, снижение уровня фруктозы в сперме, патоспермия в виде астенозооспермии. При верификации хронического простатита в секрете ПЖ было выявлено, что изменения в эякуляте являлись результатом воспалительных и обструктивных явлений в семенных пузырьках, ацинусах и протоках ПЖ. Регистрируемое на этом фоне снижение энергетических процессов в спермоплазме отражало гипоксические и метаболические изменения в указанных выше тканях.

Типичные клинические проявления хронического простатита у 87% пациентов были устранены на протяжении первого этапа лечения (эрадикация возбудителя и ликвидация воспаления). Проведение второго этапа терапии, направленное на улучшение трофики герминативной системы мужчины, в данном случае является обязательным и индивидуальным. Учитывая некоторые клинические моменты (перманентный характер нарушений спермограммы, отсутствие выраженных патологических изменений в эякуляте, особенности однократного приема препарата внутрь и т.д.), прием препарата с точки зрения комплаенса был удобен для всех пациентов. Назначение курса монотерапии в течение 3 мес было обусловлено отсутствующей терапией, проводимой половой партнерше, и проходило на фоне строгой контрацепции.

Сравнительную эффективность монотерапии комплексным препаратом Зиман® оценивали по: а) состоянию цитоморфологии сока ПЖ; б) различным параметрам спермы.

У исследуемых лиц всех групп до начала лечения выявлены цитоморфологические признаки редукции хронического воспаления с угнетением трофической функции (в секрете ПЖ – скудная, преимущественно кокковая флора, много слизи, клеточные элементы Candida, снижение количества лецитиновых зерен, амилоидных телец и кристаллов Бетхера). Таким образом, проведение I этапа лечения требовало последующей трофической терапии.

Клиническая эффективность терапии в I и II группах на протяжении 90 дней способствовала улучшению качества жизни пациента за счет повышения либидо и состояния эректильной функции. Цитоморфологическая картина простатического секрета оценивали по общепризнанным критериям, из которых наиболее важными считали уровень лейкоцитов и количество лецитиновых зерен в поле зрения (в п/зр). При средних значениях лейкоцитов ($7 \pm 0,5$ в п/зр) и лецитиновых зерен (\pm или + в п/зр) до лечения, к концу полного курса (90-е сутки) цитоморфологические характеристики достоверно улучшились за счет повышения уровня лецитиновых зерен в секрете лиц из I группы (табл. 1). Повышения количества лейкоцитов и других негативных изменений в мазках выявлено не было ($p < 0,05$).

Учитывая положительную динамику цитоморфологической картины простатического секрета в I группе, было установ-

Таблица 1
Уровни лецитиновых зерен в соке ПЖ на фоне терапии

| Период | Группа | | | p |
|------------|--------|----|-----|--------|
| | I | II | III | |
| До лечения | ± | ± | ± | < 0,05 |
| 30-е сутки | + | + | + | < 0,05 |
| 60-е сутки | ++ | + | ± | < 0,05 |
| 90-е сутки | +++ | ++ | ± | < 0,05 |

лено трофическое влияние Зимана® на ткани простатовезикулярного комплекса. Снижение воспалительной реакции и стимуляция энергетических процессов тканевого метаболизма на протяжении исследования способствовали улучшению показателей спермограммы у лиц данной группы.

На фоне хронического воспалительного процесса в ПЖ и семенных пузырьках уровни фруктозы в сперме снижаются [10], что является результатом токсического влияния метаболитов воспаления на энергетику сперматокинеза (свободнорадикальные процессы, стойкое повышение рН, агглютинация и агрегация, снижение уровней функционального пула сперматозоидов и т.д.).

Уровень фруктозы в сперме, сниженный до лечения, в процессе терапии (60-е сутки) повышался, а к 90-м суткам становился достоверно лучшим в обеих группах, несколько лучше у лиц I группы (табл. 2).

Эффективность терапии у лиц I группы способствовала, наряду с редукцией воспалительной реакции в тканях ПЖ и семенных пузырьков, проявлениям достоверной оптимизации показателей эякулята.

Динамика повышения уровня фруктозы в сперме указывала на препарат, состоящий из цинка, селена, соединения L-карнитина и витаминов группы В, как на эффективную комбинацию, улучшающую трофику простатовезикулярного комплекса, что способствует активации мужской фертильности (рис. 1).

Эффективность препарата объясняется не только прямым влиянием тропных лекарственных субстанций на трофику указанных органов, но и взаимным потенцированием компонентов.

Результаты монотерапии зависели от ряда факторов, принципиально важных при учете эффективности лечения. Так, для получения клинического эффекта и сравнения его у лиц I и II групп необходимым условием являлись: регламентированные сроки и доза препарата, а также планирование трофической терапии при отсутствии активной фазы воспаления.

Важным моментом исследования являлось установление влияния Зимана® на показатели эякулята у данной категории лиц.

Эффективность монотерапии Зиманом® проявлялась в виде воздействия на количественные (общее количество, плотность в 1 мл, объем) и качественные (изменения морфологических и кинетических параметров) показатели эякулята.

Повышение общего количества сперматозоидов в контрольном образце эякулята происходило на 30-е сутки (p>0,05) и достоверно улучшалось к 60-м суткам (p<0,05) лечения. При сравнении с данными до начала лечения, в I группе показатель плотности сперматозоидов в 1 мл эякулята составлял 13,8±0,9 млн/мл, а к 110-м суткам увеличился до 21,5±1,5 млн/мл.

На фоне монотерапии Зиманом® в указанной дозе отмечалось достоверное улучшение показателя плотности сперматозоидов в 1 мл эякулята по сравнению с II и III группами (табл. 3).

В контрольном образце эякулята спустя 90 сут от начала терапии в I группе отмечалось повышение количества мор-

Таблица 2
Уровни фруктозы в сперме на фоне лечения Зиманом®

| Период | Группа | | | P |
|------------|----------|----------|----------|--------|
| | I | II | III | |
| До лечения | 9,7±0,6 | 10,1±0,6 | 10,5±0,8 | < 0,05 |
| 30-е сутки | 15,5±0,7 | 12,4±0,7 | 9,9±0,8 | < 0,05 |
| 60-е сутки | 24,9±0,8 | 20,1±0,9 | 11,0±0,8 | < 0,05 |
| 90-е сутки | 31,6±1,1 | 26,2±0,9 | 11,2±0,9 | < 0,05 |

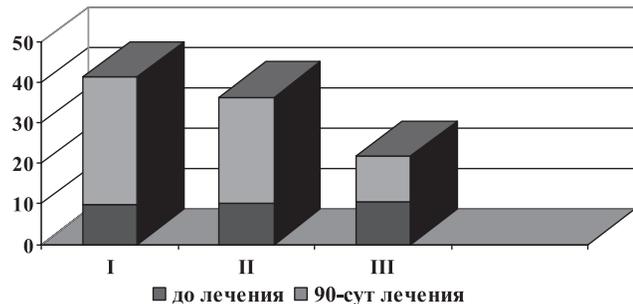


Рис. 1. Повышение уровня фруктозы в сперме на фоне приема Зимана®

Таблица 3
Показатели плотности сперматозоидов на фоне терапии

| Период | Группа | | | P |
|------------|----------|----------|----------|-------|
| | I | II | III | |
| До лечения | 13,8±0,9 | 13,4±0,9 | 13,9±0,9 | <0,05 |
| 30-е сутки | 16,9±1,1 | 14,5±0,9 | 14,1±0,9 | <0,05 |
| 60-е сутки | 18,5±1,2 | 15,9±1,0 | 13,8±0,9 | <0,05 |
| 90-е сутки | 21,5±1,5 | 18,3±1,2 | 14,1±0,9 | <0,05 |

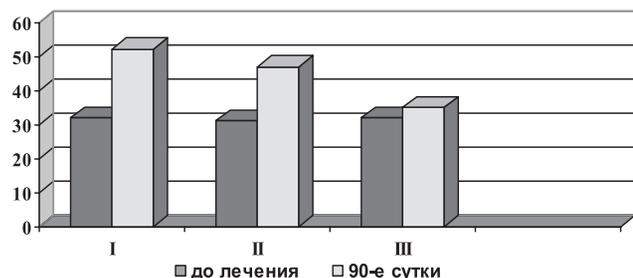


Рис. 2. Изменение количества морфологически нормальных сперматозоидов

фологически нормальных сперматозоидов. При низких начальных показателях у лиц всех групп (в среднем 11,5±0,2%) к 90-м суткам показатели по тератоспермии улучшались только в двух первых группах, при этом в I группе они были достоверно лучшими (рис. 2).

При анализе кинезограммы эякулята (фракция активноподвижных и малоподвижных сперматозоидов, А+В) за норму брали общепринятый стандарт наличия более 50% подвижных спермиев через 60 мин после эякуляции. Контрольные спермограммы, проводимые на спермоанализаторе, в каждом исследуемом случае были дублированы исследованиями врача-спермиолога для исключения аппарат-

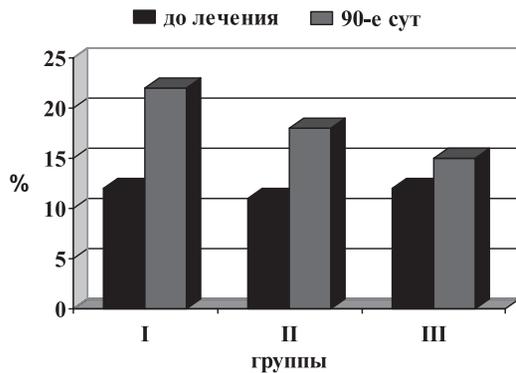


Рис. 3. Показатели подвижности сперматозоидов на фоне лечения

ной ошибки интерпретации морфологических объектов эякулята.

Показатели подвижности сперматозоидов на фоне монотерапии значительно улучшались при сравнении с контролем. До начала лечения у лиц всех групп кинетические свойства спермальной фракции А+В составляли $37,1 \pm 1,4$, $37,9 \pm 1,3$ и $37,1 \pm 1,3$ соответственно. В контрольных тестах на 60-е сутки указанные выше показатели стали лучше в двух первых группах – $56,2 \pm 1,4$, $48,2 \pm 1,4$ и $37,9 \pm 1,5$ соответственно ($p < 0,05$). При проведении к 90-м суткам контроля 3-месячной непрерывной монотерапии было установлено, что улучшение показателей происходило только в первых 2 группах. Так, количественные показатели спермальной фракции А+В достигли цифр $67,5 \pm 1,6$ и $51,9 \pm 1,5$ соответственно, а аналогичные данные в контроле не изменились ($38,2 \pm 1,5$, при $p < 0,05$). При этом, исходя из статистики, наилучшие показатели отмечали в I группе, где активация пула А+В превышала 25,0% ($p < 0,05$), свидетельствуя о достоверном трофическом эффекте у гипофертильных мужчин на фоне монотерапии Зиманом® (рис. 3).

Данные наблюдения требуют дальнейшего, более долгосрочного исследования, однако результаты 3 мес монотерапии Зиманом® свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного лечения данным препаратом. Сроки продолжительности терапии, дозы и условия следует оговаривать индивидуально, нельзя исключить возможность включения препарата в I этап терапии, учитывая безопасность и комплаентность этого средства. Органотропность данного вида монотерапии способствует быстрому улучшению состояния простатовезикулярного комплекса и свойств спермоплазмы, а опосредованное действие на гонады – усилению кинетических свойств сперматозоидов.

Данное исследование выявило улучшение органной трофики ПЖ (повышение числа лецитиновых зерен в соке; появление амилоидных телец, кристаллов Бетхера), семенных пузырьков (повышение уровня фруктозы в эякуляте до нормы) и яичек (повышение числа сперматозоидов в 1 мл и в общем объеме, увеличение нормальных морфологических форм сперматозоидов, повышение численности пула А+В, улучшение кинетических свойств сперматозоидов и т.п.) на фоне монотерапии данным комплексным препаратом.

Таким образом, монотерапия Зиманом® у лиц с хроническим воспалительным процессом в семенных пузырьках и ПЖ, осложненным гипофертильностью, вызывает положительный

клинический эффект и способствует улучшению различных параметров эякулята и секрета ПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Проведение монотерапии Зиманом® в течение 3 мес улучшает цитоморфологические характеристики сока ПЖ у лиц с гипофертильностью на фоне признаков хронического простатовезикулита.

2. Проведение монотерапии Зиманом® в течение 3 мес способствует улучшению функции семенных пузырьков, что выражается в повышении уровня фруктозы в эякуляте.

3. Применение препаратов цинка в терапии гипофертильности оказывает положительное влияние на состояние количественных и качественных характеристик эякулята, снижает уровень патологических форм и повышает кинетические свойства сперматозоидов.

Можливості монотерапії гіпофертильності в осіб із хронічним простатовезикулітом В.В. Спиридоненко

Під час проведення монотерапії комплексним препаратом Зиман у чоловіків із хронічним простатовезикулітом, ускладненим гіпофертильністю, протягом 3 міс було встановлено покращання морфологічних і кінетичних показників спермограми, а також підвищення рівня фруктози в спермі.

Ключові слова: гіпоспермія, хронічний простатовезикуліт, фруктоза сперми, цинк, Зиман.

Monotherapy of hypofertilities at persons with chronic prostatovesiculitis V. Spirydonenko

At carrying out of monotherapy of Zeman within three months reveals improvement morphological and kinetically laboratory indicator of spermograms and increase of level of fructose in sperm.

Key words: hypofertilities, chronic prostatovesiculitis, sperm fructose, zinc, Zeman.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.А., Минухин А.С., Скорняков Е.И. Опыт применения препарата Зиман при терапии идиопатических патоспермий // Здоровье мужчины. – 2011. – № 3. – С. 138–140.
2. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Применение препарата Зиман в комплексном лечении больных экскреторно-токсическим бесплодием // Здоровье мужчины. – 2010. – № 4. – С. 151–156.
3. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Добровольская Л.И. Исследования влияния препарата Зиман на биохимические показатели эякулята при экскреторно-токсическом бесплодии у мужчин // Здоровье мужчины. – 2011. – № 1. – С. 160–162.
4. Липатова Н.А., Раков С.С., Морозова В.Т. Белковые маркеры спермоплазмы в лабораторной диагностике бесплодия при заболеваниях мужской репродуктивной системы //

Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 2. – С. 15–16.
5. Неймарк С.А., Алиев Р.Т. Значение исследования энзимов спермальной плазмы в патогенезе относительного мужского бесплодия // Урология. – 2000. – № 3. – С. 34–37.
6. Dohle G.R. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract // Andrologia. – 2003. – № 5. – С. 321–324.
7. Garcia Diez L.C., Esteban Ruiz P.F., Villar E. et al. Enzyme and hormonal markers in the differential diagnosis of human azoospermia // Arch. Androl. – 1992. – № 3. – P. 181–194.
8. Somnath Roy, Banerjee A., Pandey H.C. et al. Application of seminal germ cell morphology and semen biochemistry in the diagnosis and management of azoospermic subjects // Asian. J. Androl. – 2001. – № 3. – P. 55–62.