

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА ПРИ МУЖСКОЙ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

Белый Л.Е., Коньшин И.И., Соловьев Д.А.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия (432970, Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42), e-mail: lbely@yandex.ru

Цель исследования – изучение эффективности применения этилметилгидроксипиридина сукцината для коррекции патоспермии у больных хроническим бактериальным простатитом. Для подтверждения наличия хронического бактериального простатита выполняли микроскопическое исследование секрета предстательной железы и бактериологическое исследование эякулята. Результаты спермограммы интерпретировались в соответствии с нормативными значениями показателей эякулята, рекомендованными ВОЗ в 5-м издании от 2010 г. Больные с хроническим бактериальным простатитом были разделены на 3 группы – в первую группу вошли 20 больных с хроническим бактериальным простатитом, сопровождающимся патоспермией, получавшие в течение 4-х недель стандартную консервативную терапию, включающую антибиотики, α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, биорегуляторные пептиды, иммуномодуляторы, а по ее окончании медикаментозную терапию, направленную на неспецифическую стимуляцию сперматогенеза. Вторую группу составили 13 больных, которые во время традиционной терапии в течение 4-х недель получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (125 мг/сут). Третью группу составили 18 больных, которые во время традиционной терапии и неспецифической стимуляции сперматогенеза (общая длительность терапии 58 суток) получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (125 мг/сут). Доказано, что применение этилметилгидроксипиридина сукцината для коррекции патоспермии, обусловленной хроническим бактериальным простатитом, патогенетически обосновано и целесообразно. Установлено, что оптимальным решением является последовательное включение этилметилгидроксипиридина сукцината в состав традиционной комплексной терапии хронического бактериального простатита и последующие схемы медикаментозной стимуляции сперматогенеза.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, мужская infertility, спермограмма, предстательная железа, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF USE OF ETHYLMETHYLHYDROXIPYRIDINE SUCCINATE AT THE MALE INFERTILITY, CAUSED BY THE CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Belyi L.E., Konshin I.I., Soloviev D.A.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432970, Ulyanovsk, street Leo Tolstoy, 42), e-mail: lbely@yandex.ru

Research objective – studying of efficiency of application ethylmethylhydroxypyridin succinate for male infertility correction at patients with a chronic bacterial prostatitis. For confirmation of existence of a chronic bacterial prostatitis carried out microscopical research of a secret of a prostate and bacteriological research ejaculate. Results of a spermogram were interpreted in compliance by standard values of indicators of an ejaculate recommended WHO in the 5th edition of 2010. Patients with a chronic bacterial prostatitis were divided into 3 groups - the first group included 20 patients with the chronic bacterial prostatitis, being accompanied the male infertility, receiving during 4 weeks the standard conservative therapy including antibiotics, α - adrenergic blockers, nonsteroid antiinflammatory preparations, bioregulatory peptides, immunomodulators, and on its termination the medicinal therapy referred on nonspecific stimulation of a spermatogenesis. The second group was made by 13 patients who during traditional therapy within 4 weeks received ethylmethylhydroxypyridine succinate (125 mg/days). The third group was made by 18 patients who during traditional therapy and nonspecific stimulation of a spermatogenesis (the general duration of therapy of 58 days) received ethylmethylhydroxypyridine succinate (125 mg/days). It is proved that application ethylmethylhydroxypyridine succinate for correction of the patospermia caused by a chronic bacterial prostatitis, is pathogenetically proved and it is expedient. It is established that the optimum decision is consecutive including ethylmethylhydroxypyridine succinate in structure of traditional complex therapy of a chronic bacterial prostatitis, and the subsequent schemes of medicinal stimulation of a spermatogenesis.

Keywords: chronic bacterial prostatitis, male infertility, spermogram, prostate, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

По определению Всемирной организации здравоохранения супружеским бесплодием считают отсутствие беременности в течение года регулярной половой жизни. Бесплодие – общемедицинская и социальная проблема, затрагивающая 15 % семейных пар [3]. Этиология бесплодия многофакторная. По данным [5], в 20 % случаев мужской фактор является причиной ненаступления беременности, и в 50 % случаев бесплодия мужской фактор фигурирует как один из компонентов комплексной проблемы супружеской пары. Инфекционно-воспалительные процессы в мужской репродуктивной системе играют немаловажную роль в развитии мужской инфертильности. До 12 % случаев мужского бесплодия обусловлены инфекционными заболеваниями органов мужской половой системы, включая простатит, эпидидимит и орхит [1,2,4]. Несомненно, что лидирующие позиции в этом списке занимает простатит. Необходимо признать, что до настоящего времени негативное воздействие простатита на мужскую фертильность остается спорным. Ряд исследований продемонстрировал отрицательное влияние инфекционно-воспалительных заболеваний мужской половой сферы бактериальной этиологии, включая хронический бактериальный простатит, на оплодотворяющую способность спермы [7]. В то же время результаты исследований других авторов не продемонстрировали достоверных различий стандартных параметров эякулята (концентрации сперматозоидов, их подвижности и морфологии) у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями простаты, по сравнению с контрольной группой [9].

Так или иначе, ведущие механизмы развития простатита (микробное воспаление, оксидативный стресс, выработка антиспермальных антител) определяют возможность развития различных форм патоспермии у лиц, страдающих данным заболеванием. В связи с этим разработка патогенетической терапии хронического бактериального простатита, позволяющей воздействовать как на основные звенья патогенеза воспалительного процесса в предстательной железе, так и нивелировать отрицательное его воздействие на оплодотворяющую способность спермы, представляется актуальным.

Целью исследования стало изучение эффективности применения этилметилгидроксипиридина сукцината в составе комплексной терапии хронического бактериального простатита и патоспермии.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 51 больных с хроническим бактериальным простатитом. В соответствии с рекомендациями НИИ (1995) диагноз хронического простатита ставился на основании наличия соответствующих клинических симптомов, наличия повышенного количества лейкоцитов и бактерий в секрете простаты и эякуляте.

Критерии включения: наличие хронического бактериального простатита, наличие

олигозооспермии, астенозооспермии, тератозооспермии или их сочетания.

Критерии исключения: анамнестическое указание на травмы органов мошонки в прошлом, перенесенные операции на органах мошонки, наличие варикоцеле и/или факт указания на хирургическое его лечение, азооспермия, возраст старше 45 лет.

Больные с хроническим бактериальным простатитом были разделены нами на 3 группы – в первую группу вошли 20 больных с хроническим бактериальным простатитом, сопровождающимся патоспермией (группу составили 20 человек). Средний возраст составил $27,2 \pm 4,1$ лет. Все пациенты в течение 4-х недель получали стандартную консервативную терапию, включающую применение антибиотиков, α -адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, биорегуляторных пептидов, иммуномодуляторов, а по ее окончании всем назначалась неспецифическая стимуляция сперматогенеза (стандартные количества аргинина, карнитина, коэнзима Q10, карнозина, селена, цинка, витаминов А и Е) сроком на 30 дней. Вторую группу составили 13 больных с хроническим бактериальным простатитом, сопровождающимся патоспермией, которые наряду с традиционной терапией в течение 4-х недель получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (суточная доза 125 мг), а затем проводилась аналогичная по длительности и содержанию неспецифическая стимуляция сперматогенеза. Средний возраст составил $24,8 \pm 3,7$ лет. Третью группу составили 18 больных с хроническим бактериальным простатитом, сопровождающимся патоспермией, которые наряду с традиционной терапией в течение 4-х недель получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (суточная доза 125 мг), а затем проводилась аналогичная по длительности и содержанию неспецифическая стимуляция сперматогенеза, также сопровождающаяся приемом этилметилгидроксипиридина сукцината (суточная доза 125 мг). Средний возраст составил $26,4 \pm 3,3$ лет.

Для подтверждения наличия хронического бактериального простатита выполняли микроскопическое исследование секрета предстательной железы и бактериологическое исследование эякулята.

Для оценки состояния фертильности сперму получали путём мастурбации, период полового воздержания составил от 3 до 5 суток. Исследование эякулята проводилось двукратно: первое – до начала традиционной консервативной терапии, второе – через 58 суток. Оценивались такие параметры, как pH, объем, вязкость эякулята. Мазки эякулята окрашивали по методике Романовского. Спермограмму оценивали ручным методом при увеличении $\times 1000$. Агглютинация, концентрация, подвижность (прогрессивное движение – PR, непрогрессивное движение – NP, неподвижные формы – IM), морфология сперматозоидов оценивались в соответствии с рекомендациями ВОЗ в 5-м издании («WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», 2010).

Результаты. При исследовании эякулята было установлено, что у большинства

пациентов имела место астенозооспермия (88,2 %), олигозооспермия наблюдалась в 21,6 % случаев (%), тератозооспермия в 39,2 % случаев.

В первой группе до начала консервативной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил $3,32 \pm 0,71$ мл, pH $7,81 \pm 0,10$, вязкость $3,41 \pm 0,28$ см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила $32,75 \pm 1,97$ млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR $19,70 \pm 2,26$ %, NP $21,10 \pm 2,30$ %, IM $59,10 \pm 2,61$ %. Астенозооспермия наблюдалась в 90 % случаев, олигозооспермия в 20 % случаев. Нормальные морфологические формы до лечения составляли $4,2 \pm 0,48$ %. Тератозооспермия наблюдалась в 45 % случаев. Через 30 суток после окончания традиционной консервативной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил $2,41 \pm 0,17$ (p<0,001) мл, pH $7,18 \pm 0,20$ (p<0,01), вязкость $2,21 \pm 0,11$ см (p<0,001), средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила $34,98 \pm 1,23$ млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR $22,82 \pm 2,14$ %, NP $19,77 \pm 3,13$ %, IM $57,4 \pm 4,46$ %. Олигозооспермия сохранилась у тех же индивидуумов в 20 % случаев. Нормальные морфологические формы в среднем составляли $4,50 \pm 0,46$ %. Тератозооспермия наблюдалась в 35 % случаев.

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что достоверного изменения ключевых параметров эякулята не произошло. Можно лишь констатировать достоверное уменьшение объема эякулята и снижение его вязкости, что можно связать с купированием воспалительных изменений в простате и нивелировании простатической секреторной дисфункции.

Во второй группе до начала консервативной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил $3,44 \pm 0,54$ мл, pH $7,93 \pm 0,22$, вязкость $3,35 \pm 0,27$ см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила $36,14 \pm 2,12$ млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR $21,81 \pm 4,27$ %, NP $30,27 \pm 4,26$ %, IM $47,91 \pm 3,08$ %. Астенозооспермия наблюдалась в 84,6 % случаев, олигозооспермия в 23 % случаев. Нормальные морфологические формы до лечения составляли $4,6 \pm 0,88$ %. Тератозооспермия наблюдалась в 38,5 % случаев. После окончания комплексной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил $2,06 \pm 0,37$ мл (p<0,05), pH $7,18 \pm 0,20$ (p<0,05), вязкость $2,21 \pm 0,11$ см (p<0,001), средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила $56,18 \pm 3,01$ млн/мл (p<0,001). Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR $36,24 \pm 3,34$ % (t=0,02), NP $15,72 \pm 2,04$ %, IM $48,05 \pm 3,13$ %. Олигозооспермия сохранилась в 15,4 % случаев. Нормальные морфологические формы в среднем составляли $7,22 \pm 0,61$ % (p<0,05). Анализ

показателей эякулята демонстрирует достоверное улучшение оплодотворяющей способности спермы. Кроме того, астенозооспермия исчезла в 40 % случаев, процент морфологически нормальных форм стал соответствовать нормативным значениям у всех пациентов с обнаруженной ранее тератозооспермией.

Во третьей группе до начала консервативной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил $3,62 \pm 0,57$ мл, pH $7,88 \pm 0,16$, вязкость $4,41 \pm 0,22$ см, средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила $38,67 \pm 6,21$ млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR $24,83 \pm 3,72$ %, NP $30,52 \pm 3,76$ %, IM $45,2 \pm 3,29$ %. Астенозооспермия наблюдалась в 88,9 % случаев, олигозооспермия в 22,2 % случаев. Нормальные морфологические формы до лечения составляли $4,27 \pm 0,68$ %. Тератозооспермия наблюдалась в 33,3 % случаев. После окончания комплексной терапии при исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил $2,34 \pm 0,23$ мл ($p < 0,05$), pH $7,20 \pm 0,32$, вязкость $2,19 \pm 0,11$ см ($p < 0,001$), средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила $60,22 \pm 4,08$ ($p < 0,01$) млн/мл. Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR $40,22 \pm 4,62$ % ($p < 0,02$), NP $15,47 \pm 2,44$ %, IM $44,30 \pm 4,19$ %. Таким образом, результаты лечения демонстрируют нормализацию практически всех ключевых параметров эякулята. Астенозооспермия сохранилась лишь у 16,6 % больных. Явления олиго- и тератозооспермии нивелированы у всех больных.

Патогенез хронического бактериального простатита предполагает роль цитокинов в формировании аутоиммунных реакций и развитии дисбаланса в системе про- и антиоксидантных факторов, что ведет к повреждению сперматозоидов и развитию мужской инфертильности [6]. В исследованиях [8] установлено, что повышение концентрации интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18) и TNF- α ведет к достоверному ухудшению качества спермы, уменьшению числа и подвижности сперматозоидов, что, по мнению авторов, связано с развитием оксидативного стресса. Таким образом, очевидна целесообразность использования антиоксидантов как одного из направлений патогенетической терапии хронического бактериального простатита, сопровождающегося развитием мужской инфертильности. В настоящее время существует ряд исследований, демонстрирующих статистически достоверное уменьшение числа лейкоцитов в семенной плазме, улучшение подвижности сперматозоидов на фоне антиоксидантной терапии [9]. В настоящем исследовании продемонстрировано улучшение количества, морфологии и подвижности сперматозоидов при комбинированном использовании этилметилгидроксипиридина сукцината в составе традиционной схемы лечения хронического бактериального простатита и последующем его сочетании с неспецифической

стимуляцией сперматогенеза.

Заключение

1) Одним из осложнений хронического бактериального простатита является развитие мужской инфертильности. Нарушения касаются не только физико-химических свойств эякулята, но и проявляются в виде уменьшения количества сперматозоидов, снижения их подвижности и увеличения патологических форм. Наиболее частым патологическим состоянием спермы при хроническом бактериальном простатите является астенозооспермия.

2) Проведение традиционной терапии хронического бактериального простатита с последующей коррекций сперматогенеза на фоне постоянного приема этилметилгидроксипиридина сукцината позволяет нивелировать патоспермию и привести основные параметры эякулята в соответствие с нормативными значениями (ВОЗ, 2010) более чем в 80 % случаев.

Список литературы

1. Белый Л.Е., Коньшин И.И. Механизмы развития патоспермии при остром эпидидимоорхите, осложненном интраскротальной гипертензией // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7-2. – С.277-280.
2. Белый Л.Е., Коньшин И.И. Особенности нарушений сперматогенеза после перенесенного острого эпидидимоорхита // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2013. – Т.20. – № 3. – С.172-174.
3. Alshahrani A., McGill J., Agarwal A. Prostatitis and male infertility // *J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol.100(1). – P.30-36.
4. Dohle G.R. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract // *Andrologia*. – 2003. – Vol.35(5). – P.321-324.
5. Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B. et al. EAU guidelines on male infertility // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol.48(5). – P.703-711.
6. Fraczek M., Kurpisz M. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. // *J. Androl.* – 2007. – Vol.28(2). – P.325-333.
7. Marconi M., Pilatz A., Wagenlehner F., Diemer T., Weidner W. Impact of infection on the secretory capacity of the male accessory glands // *Int. Braz. J. Urol.* – 2009. – Vol. 35(3). – P.299-308.
8. Martínez-Prado E., Camejo Bermúdez M.I. Expression of IL-6, IL-8, TNF-alpha, IL-10, HSP-60, anti-HSP-60 antibodies, and anti-sperm antibodies, in semen of men with leukocytes and/or bacteria // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol.63(3). – P.233-243.

9. Pasqualotto F.F., Sharma R.K., Potts J.M. et al. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis // Urology. – 2000. – Vol.55(6). – P.881-885.

Рецензенты:

Мидленко В.И., д.м.н., профессор, директор Института медицины экологии и физической культуры УлГУ, г.Ульяновск.

Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии УлГУ, г.Ульяновск.