

На правах рукописи

Фесенко Сергей Владимирович

Диагностика и лечение олигоастенозооспермии

14.01.23 – урология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» МЗ РФ **Новиков Андрей Иванович**

Официальные оппоненты:

Заведующий отделением урологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС РФ, доктор медицинских наук, профессор **Петров Сергей Борисович**

Заведующий курсом урологии кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный университет» Министерства образования и науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **Горелов Андрей Игоревич**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2016 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.090.05 в ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8) в зале заседаний Ученого Совета

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и на сайте www.1spbgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Мясникова Марина Олеговна

Актуальность темы. Частота бесплодия в браке достигает 18-23% всех супружеских пар (Божедомов В.А., 2011; Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S., 2010; Schulte R.T., Ohl D.A., Sigman M., Smith G.D. 2010; Nieuwenhuijsen M.J., 2014). В 50% случаев инфертильность в браке обусловлена патологическими изменениями в репродуктивной системе мужчины (ВОЗ, 2010; Agarwal A., Sekhon L.H., 2010; Hoover P., Naz R.K., 2012; Fariello R.M., Pariz J.R., 2012). Неспособность тестикул произвести достаточное количество здоровых подвижных сперматозоидов, способных оплодотворить яйцеклетку, является основной причиной секреторного бесплодия у мужчин, встречающегося в 98% случаев (Пугачев А.Г., Евдокимов В.В., 2010; Михайличенко В.В., 2012; Mitra A., Chakraborty B., 2012; Afeiche M.C., Gaskins A.J., 2014; Palermo G.D., Kocent J., 2014).

Диагностика нарушений сперматогенеза у мужчин при бесплодии в браке направлена на поиск возможных этиологических факторов, однако не учитывает патофизиологических механизмов возникновения патоспермии (Божедомов В.А., 2012; Niederberger C., 2012; Morielli T., O'Flaherty C., 2014; Jung J.H., Seo J.T., 2014; Nada E.A., El Taieb M.A., 2014).

Существование в настоящее время многочисленных методов коррекции секреторных нарушений фертильности у мужчин, включающих применение антиоксидантов, андрогенов, хорионического гонадотропина, антиэстрогенов, пентоксифиллина, препаратов цинка и селена, указывает на неудовлетворительные результаты лечения и отсутствие единой точки зрения в решении данной проблемы (Божедомов В.А., 2012; Михайличенко В.В., 2012; Jensen T.K., 2011; Sankako M.K., Garcia P.C., 2012; Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., 2013; Jung J.H., Seo J.T., 2014; Ko E.Y., Sabanegh E.S., Agarwal A., 2014).

Степень разработанности темы исследования. Одним из методов терапии патоспермии у мужчин является использование L-карнитина, играющего ключевую роль в клеточном метаболизме сперматозоидов и обладающего антиоксидантными свойствами (Moradi M., 2010; Ross C., Morriss A., 2010;

Wang Y.X., Yang S.W., 2010; Agarwal A., Sekhon L.H., 2011; Aliabadi E., Karimi F., 2013). Однако результаты лечения противоречивы (Галимов С.Н., Громенко Д.С., 2012; Morgante G., Scolaro V., 2010; Abad C., Amengual M.J., 2013; Gudeloglu A., Brahmhatt J.V., 2014).

Известным и эффективным немедикаментозным способом коррекции нарушений микроциркуляции и гипоксии в тканях является гипербарическая оксигенация (ГБО) (Байдин С. А., Граменицкий А.Б., 2008; Соколова Х.А., 2009; Матье Д., 2009; Shilo Y., Efrati S., 2013). Имеющиеся в настоящее время работы, посвященные использованию оксигенобаротерапии в лечении бесплодия у мужчин, немногочисленны, фрагментарны и имеют противоречивые результаты (Кореньков Д. Г., Александров В. П., 2000; Колбасов Д.Н., 2009). Кроме того, отсутствуют четкие показания для использования гипербарической оксигенации у мужчин с патоспермией при бесплодии в браке (Сегал А. С., Дунаевский Я. Л., 2000).

Исходя из вышесказанного, продолжающийся поиск и существование большого количества различных способов коррекции секреторных нарушений фертильности у мужчин указывают на отсутствие единой точки зрения в решении данной проблемы, что и определило цель настоящей работы.

Целью настоящего исследования явилось улучшение способов диагностики и лечения секреторных нарушений фертильности у мужчин с олигоастенозооспермией.

Задачи исследования.

1. Оценить активность свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в семенной плазме у мужчин с олигоастенозооспермией.
2. Исследовать изменения качественных и количественных показателей спермограммы у мужчин с повышенным образованием активных форм кислорода в семенной плазме и олигоастенозооспермией.
3. Изучить влияние L-карнитина на общую и прогрессивную подвижность и концентрацию сперматозоидов в эякуляте у инфертильных мужчин.

4. Оценить воздействие сочетания оксигенотерапии и L-карнитина на концентрацию и подвижность сперматозоидов, а также на активность окислительного стресса и антиоксидантной защиты у мужчин с олигоастенозооспермией.

Научная новизна. Впервые использована медикаментозная коррекция секреторных нарушений фертильности у мужчин L-карнитином в сочетании с гипербарической оксигенацией.

Патогенетически обоснована необходимость применения оксигенотерапии и L-карнитина у мужчин с олигоастенозооспермией.

Доказана целесообразность использования гипербарической оксигенации в сочетании с L-карнитином у пациентов с секреторными формами нарушения фертильности.

Теоретическая и практическая значимость. Использование комбинации гипербарической оксигенации при давлении кислорода 2 атм. продолжительностью 60 минут ежедневно и L-карнитина в суточной дозировке 3 г в течение 1 месяца у мужчин секреторными нарушениями фертильности приводит к уменьшению образования продуктов свободнорадикального окисления, повышению образования факторов антиоксидантной защиты в семенной плазме, увеличению концентрации сперматозоидов, повышению общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов в эякуляте.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У мужчин с неспецифической олигоастенозооспермией определяется гиперпродукция активных форм кислорода и оксидативный стресс в семенной плазме, которые требуют медикаментозной коррекции
2. Применение комбинированного лечения L-карнитином в сочетании с гипербарической оксигенацией приводит к устойчивому улучшению концентрации, общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов в сравнении с монотерапией L-карнитином

Личный вклад автора. Все разделы работы выполнены с участием автора. Автором проведен анализ литературных данных, самостоятельно выполнено

комплексное андрологическое обследование пациентов, сбор, анализ и обработка результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, впервые предложен и разработан способ лечения нарушений сперматогенеза при бесплодии в браке, собраны и проанализированы отдаленные результаты используемой методики лечения, проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, их оценка, подготовлены научные публикации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется значительным объемом выборки изученных пациентов (n=107) и использованием современных методов статистической обработки данных.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры урологии и на проблемной комиссии «Хирургия и сопутствующие заболевания» Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И.Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации (СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России, 2013), на 4-ой междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» (г.Санкт-Петербург, 2011), на XXI международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (г.Санкт-Петербург, 2011), на Международном Конгрессе по андрологии – VII Конгрессе ПААР (г.Сочи, 2012), Невском урологическом форуме (г.Санкт-Петербург, 2014).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в педагогический процесс и практическую деятельность клиник кафедры урологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова (СПб, ул. Кирочная, 41), урологического отделения Александровской больницы (СПб, пр. Солидарности, 4), урологического отделения ФГБУ «Национальный Медико-хирургический комплекс им. Н.И.Пирогова» (СПб, наб.р.Фонтанки, 154), родильного дома №18 (СПб, пр. Солидарности, 6).

Публикации. Материалы диссертации представлены в 12 публикациях, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Имеется 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура диссертации. Работа написана на русском языке, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста. Текст сопровождается 31 таблицей, иллюстрирован 3 рисунками. Список литературы включает труды 59 отечественных и 132 зарубежных авторов.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Комплексное обследование пациентов проводили на базе Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Объектом нашего исследования были 107 пациентов мужского пола, обратившиеся с жалобами на бесплодие в браке.

В зависимости от метода коррекции секреторной формы бесплодия у мужчин все пациенты были разделены случайным образом на 3 группы: 1 основная группа – 37 больных с олигоастенозооспермией, получавших терапию L-карнитином в течение 1 месяца; 2 основная группа – 41 пациент с олигоастенозооспермией, получавшие терапию L-карнитином в сочетании с оксигенобаротерапией на протяжении 1 месяца; 3 контрольная группа – 29 мужчин с качественными и количественными нарушениями показателей спермограммы, не получавших терапию и наблюдаемых в течение 3 месяцев с ежемесячной оценкой данных спермограммы.

Критериями включения в исследование являлись отсутствие беременности в браке более одного года у мужчин репродуктивного возраста при регулярной половой жизни без применения контрацепции, возраст от 23 до 50 лет, концентрация сперматозоидов в эякуляте более 5 млн/мл, общая подвижность сперматозоидов более 20%.

Критериями исключения из исследования были количество лейкоцитов в секрете предстательной железы более 10 в поле зрения, варикозное расширение вен семенного канатика, наличие антиспермальных антител в сыворотке крови или эякуляте, генетические, эндокринные и соматические заболевания, влияющие на фертильность, эректильная и эякуляторная дисфункции.

Клинические методы исследования включали данные анамнеза, физикального обследования, оценки урогенитального статуса.

При сборе анамнеза обращалось внимание на наличие возможных причин олигоастенозооспермии, а именно на системные заболевания (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), хронические интоксикации (курение, потребление алкоголя и наркотических средств), применение различных фармакологических препаратов (цитостатики, глюкокортикоиды, антиандрогены, анаболические стероиды, циметидин, сульфасалазин, спиронолактон, колхицин и др.), профессиональные вредности (контакт с тяжелыми металлами (свинец, кадмий, ртуть), растворителями (дисульфид углерода), сложными хлорорганическими соединениями (диоксины, полихлорированные бифенилы, бифураны), вибрация, рентгеновские лучи и др.), инфекционно-воспалительные заболевания органов репродуктивной системы (простатит, везикулит, эпидидимит, эпидидимоорхит), перенесенные хирургические вмешательства (вазорезекция, кисто- и гидроцелэктомия, хирургическое лечение по поводу крипторхизма).

Объективное исследование пациентов начиналось с оценки телосложения, типа распределения подкожно-жировой клетчатки, выраженности вторичных половых признаков (волосяной покров на лице и теле, грудные железы и др.).

При оценке урогенитального статуса выполнялся осмотр и пальпация органов мошонки с определением положения, размеров, консистенции яичек и придатков, наличия семявыносящих протоков и состояния семенного канатика. Также обращалось внимание на наличие или отсутствие варикоцеле, фимоза, баланопостита, стриктур и расположения мочеиспускательного канала, патологических образований и деформаций полового члена. С целью

определения состояния придаточных половых желез проводилось пальцевое исследование предстательной железы.

Всем пациентам выполнялись клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, что давало представление об общем соматическом состоянии пациентов, наличии сопутствующих заболеваний органов и систем.

С целью исключения воспалительных изменений в нижних мочевых путях использовался метод Meares и Stamey(1968).

Для оценки гормонального статуса в сыворотке крови определялись концентрации фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, пролактина, тестостерона методом хемоиммунолюминесценции на автоматическом анализаторе «Architecti 2000SR» фирмы Abbott.

Антиспермальные антитела в сыворотке крови и сперме пациентов определяли путем иммуноферментного анализа наборами фирмы IBL (Гамбург, Германия).

Определение содержания продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты (-SH-группы, -SS-группы, МДА, аскорбиновая кислота и ее окисленные формы, СОД) в эякуляте пациентов осуществлялось методом индивидуальной хемилюминисценции на биохемилюминаторе БХЛ-06.

Исследование показателей спермограммы проводилось врачом-лаборантом у всех больных с помощью видеомикроскопа ТМ-1, бинокулярного микроскопа «Биолам» с измерением в счетной камере Маклера по методике, описанной А.Маклером.

Полученные значения концентрации, подвижности и количества морфологически нормальных форм сперматозоидов сравнивались с нормальными показателями спермограммы, приведенными в рекомендациях ВОЗ от 2010 года.

С целью исключения генетических причин infertility все пациенты прошли медико-генетическое консультирование в Северо-Западном пренатальном генетическом центре, Учебно-методическом центре

НИИ АГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН, где всем мужчинам проводились оценка фенотипического статуса и исключение синдромальной патологии, исследование кариотипа (хромосомный анализ), молекулярно-генетический анализ генов, ответственных за сперматогенез (AZF-факторы, SRY-ген), а также молекулярно-генетический анализ мутаций в гене CFRT.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica v 10.0. Для всех данных определяли среднее значение (M); стандартное отклонение (s); стандартную ошибку среднего ($S_{\bar{x}}$); 95% доверительные границы для среднего; медиану (M_e); размах (R). Соответствие нормальному закону распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что распределение полученных данных не соответствовало нормальному, сравнение независимых выборок проводили с использованием критерия Манна-Уинти, сравнение выборок до и после лечения с использованием критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В результате сбора данных анамнеза и результатов физикального исследования было установлено, что причиной бесплодия у обследованных пациентов могут служить перенесенные в прошлом урогенитальные инфекции в 1-ой основной группе у 12 (32,4%) мужчин, во 2-ой основной группе – у 9 (21,95%), в контрольной группе – у 8 (27,5%) больных; низкая частота половых контактов, составившая в среднем 1-2 раза в неделю, в 1-ой основной группе у 21 (56,7%) пациента, во 2-ой основной группе у 26 (63,4%) инфертильных мужчин, в контрольной группе у 18 (62%) больных; табакокурение, имевшее место у 21 (56,7%) мужчины с бесплодием в 1-ой основной группе, у 23 (56%) пациентов во 2-ой основной группе, у 17 (58,6%) больных контрольной группы; регулярное употребление алкоголя, отмеченное у 26 (70,2%) пациентов 1-ой основной группы, у 29 (70,7%) инфертильных мужчин 2-ой группы, у 18 (62%)

больных контрольной группы, при этом 21 (56,7%), 24 (58,5%) и 15 (51,7%) больных из 1-ой и 2-ой основных и контрольной групп соответственно потребляют пиво; снижение двигательной активности и длительное вынужденное положение тела, имевшие место у 22 (59,4%) пациентов 1-ой основной группы, у 25 (60,9%) мужчин с бесплодием из 2-ой основной группы, у 15 (51,7%) больных из контрольной группы; воздействие повышенной температуры на генитальную область, отмеченные у 16 (43,2%) пациентов из 1-ой основной группы, у 14 (34,1%) больных из 2-ой основной группы, у 9 (31%) инфертильных мужчин из контрольной группы, влияние на репродуктивную систему избыточной или недостаточной массы тела, отмеченной у 18 (48,6%) и 4 (10,8%) пациентов из 1-ой основной группы соответственно, у 21 (51,2%) и 3 (7,3%) больных из 2-ой основной группы соответственно, у 12 (41,3%) и 1 (3,4%) мужчин с бесплодием из контрольной группы соответственно; наличие умеренной гипоплазии яичек, имевшей место у 4 (10,8%) пациентов из 1-ой основной группы, у 4 (9,7%) больных из 2-ой основной группы, у 1 (3,4%) мужчины с бесплодием из контрольной группы; наличие пальпаторных признаков хронического простатита, отмеченных у 22 (59,4%) пациентов из 1-ой основной группы, у 26 (63,4%) больных из 2-ой основной группы, у 16 (55,1%) мужчин из контрольной группы.

По результатам клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, исследования уровня антиспермальных антител в плазме крови и эякуляте, оценки гормонов крови (тестостерон, эстрадиол, пролактин, ФСГ, ЛГ) у инфертильных мужчин всех групп патологических изменений отмечено не было.

Известно, что главными патогенетическими механизмами олигоастенозооспермии являются нарушения микроциркуляции, гипоксия и ацидоз тканей половых органов, приводящих к повышенному образованию активных форм кислорода с последующей гиперактивацией свободнорадикального окисления белков, липидов и аскорбиновой кислоты. В результате накапливаются продукты свободнорадикального окисления,

повреждающие мембраны сперматозоидов и повышающие проницаемость гематотестикулярного барьера, следствием чего являются нарушения образования, подвижности и созревания сперматозоидов.

При исследовании уровней продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты семенной плазмы было отмечено значительное и достоверное увеличение содержания окисленных форм тиолдисульфидного и аскорбатного обмена, а также малонового диальдегида при одновременном достоверном снижении антиоксидантов у пациентов во всех группах. Полученные значения продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Значения продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в эякуляте мужчин с олигоастенозооспермией

Показатели (нормальное значение)	1-ая основная группа (n=37)	2-ая основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=29)
-SH- гр. (6,94±0,32)	4,36±0,21*	4,17±0,28*	4,27±0,19*
-SS-гр. (3,24±0,21)	5,97±0,26*	6,34±0,16*	6,21±0,23*
Коэф. -SH/-SS- (2,14±0,13)	0,73±0,07*	0,65±0,11*	0,68±0,04*
МДА (2,43±0,15)	6,17±0,12*	5,83±0,23*	6,29±0,17*
АК (36,7±2,3)	22,3±1,3*	19,8±1,7*	20,1±1,9*
ОФАК (43,10±0,45)	57,1±0,27*	53,7±0,19*	59,6±0,37*
Коэф. АК/ОФАК (0,85±0,04)	0,39±0,04*	0,36±0,07*	0,33±0,03*
СОД (118,0±13,4)	71,4±6,3*	63,5±7,4*	67,9±8,1*

*-значимость различий по критерию Манна-Уитни с показателями нормальных значений при $p=0,05$

При исследовании спермограммы у всех мужчин отмечалась низкая концентрация, нарушение общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов. При этом содержание морфологически нормальных форм

сперматозоидов в эякуляте у всех больных оставалось в пределах нормы (таблице 2).

При ультразвуковом исследовании органов мошонки у 3 (8,1%), 5 (12,2%) и 1 (3,4%) пациентов из 1-ой и 2-ой основных и контрольной групп соответственно определялись единичные округлые анэхогенные образования с четкими контурами диаметром до 6 мм, локализованные в головке придатка и имеющие ультразвуковые признаки кисты придатка.

При выполнении доплерографии вен семенного канатика у 7 (18,9%), 9 (21,9%) и 5 (17,2%) пациентов из 1-ой и 2-ой и контрольной групп соответственно диаметр вен семенного канатика и гроздевидного сплетения слева составлял до 2,5-2,8 мм. Однако у всех пациентов отток крови по венам сохранялся, проба Вальсальвы была отрицательной. Показатели кровотока на уровне центрипетальной артерии яичек у всех мужчин с бесплодием соответствовали нормальным значениям.

Таблица 2 - Показатели спермограммы у пациентов 1-ой и 2-ой основных и контрольной групп

Показатели	1-ая основная группа (n=37)	2-ая основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=29)
Концентрация сперматозоидов млн/мл	12,8±1,7*	11,9±2,2*	10,3±1,5*
Общая подвижность сперматозоидов, % (категория А+В+С)	37,2±1,3*	36,9±1,1*	37,5±1,7*
Сперматозоиды с прогрессивным движением (категория А+В)	26,3±1,1*	27,8±1,4*	28,6±1,5*
Морфологически нормальные формы сперматозоидов	16,8±1,6*	19,2±2,4*	20,7±1,8*

*-значимость различий по критерию Манна-Уитни с показателями нормальных значений при $p=0,05$

Таким образом, в результате проведенного обследования пациентов с infertility в браке не удалось выявить специфический фактор

патоспермии, в связи с чем бесплодие у мужчин следует рассматривать как заболевание, в основе возникновения которого лежит комплекс факторов, включающих образ жизни, характер питания, бытовые и профессиональные вредности, факторы окружающей среды, хронические интоксикации, врожденные патологические состояния и перенесенные заболевания.

Одним из известных и эффективных методов эмпирической терапии секреторного бесплодия у мужчин является применение L-карнитина, являющегося основным переносчиком ацильной группы к митохондриальному коферменту А, тем самым играя ключевую роль в В-окислении длинноцепочечных жирных кислот сперматозоидами. Кроме этого, L-карнитин влияет на созревание сперматозоидов за счет повышения захвата глюкозы клетками Сертоли, что увеличивает секрецию пирувата и лактата, являющихся важнейшими энергетическим субстратами для созревающих половых клеток. Также L-карнитин обеспечивает антиоксидантную защиту сперматозоидов путем удаления избыточного клеточного ацетил-КоА и стабилизации клеточной мембраны сперматозоидов.

Эффективность курса лечения секреторной формы бесплодия у мужчин оценивалось по динамике качественных и количественных параметров спермограммы, а также состояния антиоксидантной защиты и уровней продуктов оксидативного стресса. Исследуемые показатели оценивались сразу, через 1 и 2 месяцев после окончания курса лечения.

У пациентов 1-ой группы (таблице 3) сразу после окончания курса терапии L-карнитином отмечалось статистически значимое ($p=0,05$) увеличение общей подвижности сперматозоидов. Следует отметить, что повышение общей подвижности сперматозоидов происходило в основном за счет увеличения процента непрогрессивно-подвижных сперматозоидов (категория С). Одновременно отмечалось увеличение морфологически нормальных форм сперматозоидов, достоверное повышение концентрации сперматозоидов в эякуляте. Через 1 месяц после окончания терапии L-карнитином показатели

общей и прогрессивной подвижности, концентрации и морфологически нормальных форм сперматозоидов возвращались к исходным.

Через 2 месяца после прекращения курса лечения L-карнитином отмечалось некоторое увеличение концентрации сперматозоидов. Однако значения общей и прогрессивной подвижности и доли патологических форм сперматозоидов статистически незначимо отличались от исходных.

У 5 из 7 пациентов сразу после окончания курса лечения L-карнитином отмечалась нормализация вязкости эякулята, сохранявшаяся через 1 и 2 месяцев после окончания терапии.

Таблица 3 - Динамика изменений показателей спермограммы у мужчин с олигоастенозооспермией 1-ой группы (n=37) после терапии L-карнитином

Показатели спермограммы	Исходные значения	После окончания курса терапии L-карнитином	Через 1 месяц после окончания курса терапии L-карнитином	Через 2 месяца после окончания терапии L-карнитином
Концентрация млн/мл	12,8±1,7	14,7±1,4*	13,1±1,5	13,9±1,3
Общая подвижность, % (категории А+В+С)	37,2±1,3	46,9±1,5*	38,3±1,4	35,7±1,4
Прогрессивное движение, % (категории А+В)	26,3±1,1	29,1±1,6*	27,7±1,2	26,3±1,3
Морфологическ и нормальные формы, %	16,8±1,6	21,3±1,9*	18,5±1,4	19,1±1,7

*-значимость различий по критерию Уилкоксона с показателями значений до лечения при p=0,05

На фоне терапии L-карнитином в течение месяца у пациентов 1-ой группы отмечалось снижение активности оксидативного стресса, что подтверждалось уменьшением –SS-групп, уровней МДА, ОФАК, и повышению антиоксидантной защиты в сперме (увеличение содержания –SH-групп, АК, СОД). Однако через 1 и 2 месяцев после окончания лечения L-карнитином у мужчин в 1-ой группе отмечалось повышение образования продуктов

свободно-радикального окисления и уменьшение факторов антиоксидантной защиты (таблице 4).

Таблица 4 - Динамика уровней продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в эякуляте у мужчин 1-ой основной группы (n=37)

Показатели (нормальное значение)	Исходно**	Уровни продуктов СРО и АОЗ после окончания терапии L-карнитином		
		Сразу**	Через 1 месяц**	Через 2 месяца**
-SH- гр. (6,94±0,32)	4,36±0,21	7,92±0,23*	5,21±0,18	4,82±0,22
-SS-гр. (3,24±0,21)	5,97±0,26	4,38±0,17*	5,73±0,21	5,59±0,19
Коэф. -SH/- SS- (2,14±0,13)	0,73±0,07	2,03±0,21*	0,90±0,15*	0,86±0,11*
МДА (2,43±0,15)	6,17±0,12	3,27±0,15*	5,88±0,09	6,02±0,14
АК (36,7±2,3)	22,3±1,3	30,04±1,7*	23,1±1,2	21,7±1,8
ОФАК (43,10±0,45)	57,1±0,27	43,8±0,31*	52,2±0,21*	55,7±0,17
Коэф. АК/ОФАК (0,85±0,04)	0,39±0,04	0,68±0,02*	0,44±0,04*	0,38±0,02
СОД (118,0±13,4)	71,4±6,3	101,2±7,4*	77,9±6,19*	74,1±6,2*

*-значимость различий по критерию Уилкоксона с показателями значений до лечения при $p=0,05$

** -значимость различий по критерию Манна-Уитни с показателями нормальных значений при $p=0,05$

У пациентов 2-ой группы сразу после окончания курса терапии L-карнитином в сочетании с ГБО статистически значимо ($p=0,05$) отмечалось более чем в 1,5 раза увеличение общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов. Важным является тот факт, что увеличение общей подвижности сперматозоидов происходило за счет повышения доли сперматозоидов с прогрессивным движением (категория А+В), обладающих способностью к продвижению по половым путям женщины и оплодотворению яйцеклетки.

Также отмечалось статистически значимое ($p=0,05$) увеличение концентрации сперматозоидов, более чем в 1,5 раза повышение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов в эякуляте. Полученные результаты изложены в таблице 5.

Таблица 5 - Динамика изменений показателей спермограммы у мужчин с олигоастенозооспермией во 2-ой группе после терапии комбинацией L-карнитин и ГБО (n=41)

Показатели спермограммы	Исходные значения	После окончания терапии комбинацией L-карнитина и ГБО		
		Сразу	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Концентрация млн/мл	11,9±2,2	17,4±1,8*	16,9±1,5*	20,1±1,9*
Общая подвижность, % (категории А+В+С)	36,9±1,1	59,7±1,7*	54,2±1,4*	51,3±2,1*
Прогрессивное движение (категории А+В)	27,8±1,4	48,5±1,5*	46,7±1,8*	45,9±1,9*
Морфологическ и нормальные формы, %	19,2±2,4	30,8±1,6*	28,4±2,0*	31,3±2,2*

*-значимость различий по критерию Уилкоксона с показателями значений до лечения при $p=0,05$

Через 1 и 2 месяцев после окончания курса лечения L-карнитин в сочетании с ГБО показатели общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов незначительно уменьшились в сравнении со значениями, полученными сразу после окончания лечения. Концентрация и доля морфологически нормальных форм сперматозоидов уменьшились через 1 месяц после прекращения терапии, однако через 2 месяца отмечалось увеличение, как концентрации, так и количества морфологически нормальных форм сперматозоидов. Тем не менее, исследуемые качественные и количественные показатели эякулята через 1 и 2 месяцев после окончания лечения оставались на высоком уровне и не опускались ниже нормальных показателей спермограммы.

У 8 из 10 пациентов 2-ой группы с повышенной вязкостью эякулята сразу после окончания курса лечения отмечалась ее нормализация, сохранявшаяся через 1 и 2 месяцев после окончания терапии.

После курса лечения L-карнитином в сочетании с ГБО у пациентов 2-ой группы статистически значимо ($p=0,05$) отмечалось снижение активности свободнорадикального окисления, характеризующееся уменьшением уровней –SS-групп, МДА, ОФАК в сперме, и повышение факторов антиоксидантной защиты, что подтверждалось увеличением содержания –SH-групп, АК и СОД.

Важно отметить, что через 1 месяц после окончания лечения сочетанием L-карнитина и ГБО, происходило незначительное образование продуктов оксидативного стресса и уменьшение содержания факторов антиоксидантной защиты в сперме, однако все показатели активности свободнорадикального окисления и антиоксидантного потенциала оставались в пределах нормы. Полученные результаты представлены в таблице 6.

При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная взаимосвязь между концентрацией сперматозоидов и концентрацией активных форм кислорода: –SS-групп ($r=-0,8$; $p=0,05$); МДА ($r=-0,4$; $p=0,05$); ОФАК ($r=-0,4$; $p=0,05$); между подвижностью сперматозоидов и концентрацией активных форм кислорода: –SS-групп ($r=-0,3$; $p=0,05$); МДА ($r=-0,4$; $p=0,05$); ОФАК ($r=-0,9$; $p=0,05$); между процентом прогрессивно подвижных сперматозоидов и концентрацией активных форм кислорода: –SS-групп ($r=-0,2$; $p=0,05$); МДА ($r=-0,5$; $p=0,05$); ОФАК ($r=-0,8$; $p=0,05$).

Таблица 6 - Динамика уровней продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в эякуляте у мужчин 2-ой основной группы ($n=41$)

Показатели (нормальное значение)	Исходные уровни СРО и АОЗ в эякуляте	Уровни СРО и АОЗ в эякуляте		
		После лечения*	Через 1 месяц после окончания терапии*	Через 2 месяца после окончания терапии*
-SH- гр. (6,94±0,32)	4,17±0,28**	9,88±0,19**	7,93±0,22**	7,88±0,17**
-SS-гр. (3,24±0,21)	6,34±0,16**	3,41±0,21**	3,37±0,24	3,29±0,19
Коэф. -SH/- SS- (2,14±0,13)	0,65±0,11**	2,89±0,17**	2,35±0,14	2,39±0,16**
МДА (2,43±0,15)	5,83±0,23**	2,35±0,11**	2,41±0,18	2,42±0,13
АК (36,7±2,3)	19,8±1,7**	42,6±1,4**	38,3±1,1	37,6±1,2
ОФАК (43,10±0,45)	53,7±0,19**	34,1±0,23**	37,4±0,21**	38,3±0,28**
Коэф. АК/ОФАК (0,85±0,04)	0,36±0,07**	1,24±0,05**	1,02±0,05**	0,98±0,03**
СОД (118,0±13,4)	63,5±7,4**	120,3±6,4	118,7±7,1	117,9±6,8

*-значимость различий по критерию Уилкоксона с показателями значений до лечения при $p=0,05$

** -значимость различий по критерию Манна-Уитни с показателями нормальных значений при $p=0,05$

У мужчин с олигоастенозооспермией контрольной группы в ходе динамического наблюдения в течение 2-х месяцев не было отмечено статистически значимых улучшения концентрации, общей и прогрессивной подвижности, а также доли морфологически нормальных форм сперматозоидов.

Кроме того, в течение динамического наблюдения продолжительностью 3 месяца у пациентов контрольной группы не происходило уменьшения активности оксидативного стресса и повышения антиоксидантного потенциала.

Выводы

1. В основе патогенеза неспецифических секреторных нарушений фертильности у мужчин лежат расстройство микроциркуляции и гипоксия в тканях органов репродуктивной системы, активирующих процессы свободно-радикального окисления и приводящие к возникновению оксидативного стресса с образованием активных форм кислорода, повреждающих клеточные и внутриклеточные мембраны, а также ДНК сперматозоидов.
2. Следствием гиперпродукции активных форм кислорода и оксидативного стресса в семенной плазме у мужчин при бесплодии в браке являются снижение концентрации, общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов.
3. Применение L-карнитина в суточной дозировке 3 грамма в течение 1 месяца приводит к уменьшению интенсивности свободно-радикального окисления в тканях органов репродуктивной системы, к увеличению общей подвижности сперматозоидов (в большей степени за счет повышения доли сперматозоидов с непрогрессивным движением (категория C)), к повышению концентрации и морфологически нормальных форм сперматозоидов, нормализации вязкости эякулята. Тем не менее, изучаемые показатели оставались ниже нормальных значений. Через 1 и 2 месяцев отмечалась регрессия достигнутых уровней исследуемых параметров спермограммы.
4. Предложенная нами методика коррекции секреторных нарушений качества эякулята, включавшая прием L-карнитина в суточной дозировке 3 грамма в сочетании с ГБО при давлении кислорода 2 атм. в течение 60 минут ежедневно, позволяет значительно уменьшить интенсивность свободно-радикального окисления и увеличить образование факторов антиоксидантной системы в эякуляте, результатом чего являются увеличение общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов, при этом важно отметить, что повышение общей подвижности происходило в

большой степени за счет увеличения доли сперматозоидов с прогрессивным движением (категория A+B), увеличение концентрации и в 1,5 раза увеличение процента морфологически нормальных форм сперматозоидов. Достигнутые положительные результаты сохранялись и через 1 и 2 месяцев после окончания терапии.

Практические рекомендации

1. Лечение неспецифических секреторных нарушений фертильности у мужчин должно быть комплексным и включать мероприятия, направленные на оптимизацию режимов питания, труда и отдыха, исключение воздействия бытовых и профессиональных вредностей, хронических интоксикаций (отказ от табакокурения и потребления алкогольсодержащих напитков), повышение физической активности, нормализацию массы тела, а также медикаментозная коррекция.
2. Для выбора оптимальной тактики лечения на диагностическом этапе необходимо биохимическое исследование эякулята всем мужчинам с бесплодием, включающее оценку уровней продуктов свободно-радикального окисления в органах репродуктивной системы и факторов антиоксидантной защиты.
3. Терапию секреторных нарушений при бесплодии у мужчин L-карнитином в сочетании с ГБО целесообразно проводить при отсутствии известных специфических причин патозооспермии.
4. Суточная дозировка L-карнитина при проведении эмпирического лечения неспецифических секреторных нарушений качества спермы по предложенной нами методике должна составлять 3 грамма.
5. Оксигенобаротерапию в сочетании с L-карнитином необходимо проводить при давлении кислорода 2 атм., что удовлетворяет потребность тканей гениталий в кислороде только за счет его физически растворенной фракции и минимизирует возможные побочные эффекты лечения, связанные с гипероксией.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фесенко В.Н. Оценка влияния L-карнитина тартрата на репродуктивную функцию мужчин фертильного возраста / В.Н. Фесенко, В.В. Михайличенко, А.И.Новиков, С.В.Фесенко // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, №6. – С. 63-65
2. Михайличенко В.В. Результаты применения комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина в лечении бесплодия у мужчин / В.В. Михайличенко, А.И. Новиков, В.Н. Фесенко, С.В. Фесенко, Э.Д. Казимзаде, Л.М. Родыгин // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. - №2. – С. 70-73.
3. Фесенко С.В. Возможности гипербарической оксигенации в коррекции секреторных нарушений фертильности у мужчин / С.В. Фесенко, А.И. Новиков, Д.Г. Кореньков // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. - №4. – С. 34-40.
4. Михайличенко В.В. Бесплодие у мужчин (этиология, патогенез, диагностика, лечение) / В.В. Михайличенко, А.И.Новиков, Д.Г.Кореньков, В.П.Александров, Э.Д.Казимзаде, С.В.Фесенко // Учебное пособие.- СПб.: Изд. СЗГМУ им.И.И.Мечникова, 2012. - 53 с.
5. Михайличенко В.В. Эффективность применения Цитохрома С при коррекции патозооспермии / В.В. Михайличенко, В.Н.Фесенко, А.И.Новиков, С.В.Фесенко // TerraMedica. - 2012. – №3. - С. 17-20.
6. Кореньков Д.Г. Наш опыт использования гипербарической оксигенации в лечении мужчин с нарушением репродуктивной и копулятивной функций / Д.Г. Кореньков, В.Е. Марусанов, В.В. Михайличенко, Б.К. Комяков, С.В. Фесенко // Материалы XII съезда российского общества урологов. - Москва, 18-21 сентября 2012 г. - С. 95.
7. Михайличенко В.В. Влияние СпермАктина на репродуктивную функцию мужчин / В.В. Михайличенко, А.И. Новиков, В.Н. Фесенко, С.В. Фесенко // XXI Международная конференция РАРЧ: Репродуктивные технологии сегодня и завтра: Материалы – СПб, 2011. – С. 128-129.

8. Михайличенко В.В. Оценка влияния СпермАктина на репродуктивную функцию мужчин / В.В. Михайличенко, А.И. Новиков, В.Н. Фесенко, С.В. Фесенко // Материалы XII съезда российского общества урологов. - Москва, 18-21 сентября 2012 г. - С.41
9. Михайличенко В.В., Результаты лечения бесплодия у мужчин СпермАктином / В.В. Михайличенко, А.И. Новиков, В.Н. Фесенко, С.В. Фесенко // VIII конгресс «Мужское здоровье» с международным участием: Сб. научн. труд. – Ереван, 2012. – С. 26-27.
10. Михайличенко В.В., Способ лечения субклинического левостороннего варикоцеле при наличии патоспермии / В.В. Михайличенко, В.Н. Фесенко, Д.Г. Кореньков, С.В. Калинина, Т.Х. Назаров, С.В. Фесенко // Материалы XII съезда российского общества урологов. - Москва, 18-21 сентября 2012 г. - С.42
11. Фесенко В.Н. Влияние L-карнитина тартрата на показатели спермограммы / В.Н. Фесенко, В.В. Михайличенко, А.И. Новиков, С.В. Фесенко // Тезисы к 9-ому Конгрессу секции Андрологической урологии (ESAU) Европейской ассоциации урологов (EAU). - Санкт-Петербург, 2011 г. – С. 53
12. Фесенко С.В. Опыт применения L-карнитина тартрата у мужчин с различными формами патозооспермии / С.В. Фесенко, А.И. Новиков, В.В. Михайличенко, В.Н. Фесенко // VIII конгресс «Мужское здоровье» с международным участием: Сб. научн. труд. – Ереван, 2012. – С. 38.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ И ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ В СИСТЕМЕ СИ

АК – аскорбиновая кислота (ммоль/л)

АОЗ – антиоксидантная защита

ГБО – гипербарическая оксигенация

МДА – малоновый диальдегид (ммоль/л)

ОФАК – окисленные формы аскорбиновой кислоты (ммоль/л)

СОД – супероксиддисмутаза (ммоль/л)

СРО – свободнорадикальное окисление

-SH-группы – сульфгидрильные группы (ммоль/л)

-SS-группы – дисульфидные группы (ммоль/л)