

2007-110

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

На правах рукописи
УДК 616.69-008.1-092:616.137.75-008.1-47

АЛЖИКЕЕВ САНАТ ЖИЕКБАЕВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ИНФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМИ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ЖЕЛЕЗ**

(клинико-экспериментальное исследование)
(14.00.40 - урология)

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Бишкек-2007

Работа выполнена на кафедре урологии и андрологии Кыргызской государственной медицинской академии и в Научно-исследовательском институте курортологии и восстановительного лечения МЗ КР.

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор А.Ч. Усупбаев

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор Б.С. Эсекеев

кандидат медицинских наук,
М.Б. Кылычбеков

Ведущее учреждение: Кыргызско-Российский Славянский
университет им. Б.Н. Ельцина.

Защита диссертации состоится в часов «18» 2 окт 2007 г. на заседании Диссертационного Совета Д. 14.06.314 при Национальном хирургическом центре Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720044, г.Бишкек, ул. 3-я линия, д.25).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального хирургического центра МЗ КР (720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25)

Автореферат разослан «22» сентяб 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Сопуев А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы Ведущее место в структуре хронических неспецифических воспалительных заболеваний репродуктивных желез занимает хронический бактериальный простатит (ХБП) и орхоэпидидимит (ОЭ) (О.Х. Макажанов, 1994; М.К. Алчинбаев с соавт., 1998; А.И. Избасаров, 1999; Radon L.D., 2001; А.Ч. Усупбаев с соавт., 2003).

Садырбеков Н.Ж. (1998) экспериментально выделил лейкоцитарный фактор (ЛФ) из оперативно резецированных тканей собственной влажной оболочки яичка при ОЭ.

ЛФ - это эндогенный продукт распада незавершенного фагоцитоза, состоящий из протеолитических ферментов, пирогена, анионов кислорода, обладающих свойством эндотоксина и внутриклеточный возбудитель (М.И.Ухаль, 1998). М.И.Ухаль доказал, что ЛФ является источником послеоперационного спаечного процесса у хирургических больных.

Необходимо отметить, что ХБП и ОЭ являются одной из причин бесплодия и бракоразводных процессов (Э.К.Арнольди, 1999; В.Н. Ткачук, 2000; Макенжан уулу Алмаз, 2004; Aydos M.M. et al., 2001). Частота последних достигает 17-45 % от всех разводов при ХП (В.Г.Васильченко, 1990; М.Б. Абдыкалыков с соавт., 2003; Asokanathan M.H., 1996).

Учитывая сложность выявления и лечения infertility у мужчин с хроническим бактериальным простатитом, перенесших легкую форму ОЭ, все исследователи подчеркивают необходимость поиска эффективных методов диагностики и терапии бесплодия (Б.У. Джарбусынов, 1991; М.К. Алчинбаев с соавт., 1996; Н.Ж. Садырбеков с соавт., 2004; Cela V. et al., 2004).

Анализ литературных источников показал, что нет данных о влиянии ЛФ на морфо-физиологию сперматозоидов при указанных заболеваниях. Это обстоятельство вынудило нас планировать данное научное исследование.

Цель работы Улучшить диагностику и эффективность лечения infertility у мужчин с некоторыми формами воспалительных заболеваний репродуктивных желез.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние репродуктивной функции при хронических неспецифических воспалительных заболеваниях репродуктивных половых желез.

2. Экспериментально изучить влияние лейкоцитарного фактора – продукта распада незавершенного фагоцитоза на фертильность сперматозоидов.

3. Разработать и усовершенствовать методы лечения infertility у мужчин с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями репродуктивных желез и оценить эффективность их лечения.

Научная новизна:

1. Установлено, что одним из источников инфертильности мужчин является лейкоцитарный фактор - эндогенный продукт распада незавершенного фагоцитоза, циркулирующий в секрете простаты и эякуляте.

2. Представлена цитологическая диагностика эякулята с учетом ЛФ, оценивающая состояние репродуктивной функции мужчин.

3. Дана клиническая оценка эффективности комплексных методов лечения с помощью физических факторов, ликвидирующих ЛФ, улучшающих сперматогенез и восстанавливающих репродуктивную функцию мужчин.

Практическая значимость полученных результатов:

Применение цитологической диагностики эякулята с учетом ЛФ повышает качество диагностики фертильности сперматозоидов.

Использование разработанной методики лечения позволяет повысить показатели фертильности у мужчин.

Экономическая значимость полученных результатов включает возможность получения медико-эффективности при использовании разработанных методов диагностики за счет сокращения сроков лечения, снижения числа осложнений.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Одним из источников инфертильности мужчин является лейкоцитарный фактор - эндогенный продукт распада незавершенного фагоцитоза, циркулирующий в секрете простаты и эякуляте.

2. Разработанный комплексный метод лечения позволяет улучшить дренажную функцию простаты и сперматогенез.

Личный вклад соискателя:

Все основные разделы представленной работы выполнены автором.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены на международной научно-практической конференции урологов Кыргызстана (Бишкек, 2000), объединенном заседании кафедры урологии КГМА и НИИК и ВЛ МЗ и на заседании республиканского научного общества урологов и Ассоциации хирургических обществ Кыргызской Республики (Бишкек, 2000), на совместном заседании сотрудников кафедры андрологии и урологии КГМА и Научно исследовательского института курортологии и восстановительного лечения (НИИК и ВЛ МЗ КР) (Бишкек, 2005), заседании экспертной комиссии по предварительному рассмотрению диссертаций при диссертационном совете Д 14.06.316 НХЦ МЗ КР (Бишкек, 2006).

Внедрение результатов исследования: Результаты исследований внедрены в клиническую практику в Республиканском научном центре урологии при НГ МЗ КР, на кафедре акушерства и гинекологии КГМА.

Публикации по теме диссертации:

Опубликовано 16 научных работ, из них 12 статей в периодических изданиях, журналах, сборниках научных трудов и материалах научных конференций, 2 монографии, 1 методическая рекомендация, получен 1 предпатент (Авторыдын куэлиги № 4536 По заявке 942120.1 от 13.12.94).

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 113 страницах электронного набора шрифт Times new Roman, Кириллица (размер 14, интервал 1,5). Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 136 источников, из них 32 работы авторов дальнего зарубежья. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 14 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В связи с поставленными задачами, в настоящей работе обобщены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования инфертильных 115 мужчин с хроническим бактериальным простатитом (ХБП), перенесших легкую форму ОЭ и состоящих в браке, жены которых были репродуктивно здоровы. Эти пациенты находились на амбулаторном и стационарном лечении в клинике НЦ урологии при НГ МЗ КР и в Кыргызском научно-исследовательском институте курортологии и восстановительного лечения (КНИИК и В Л) МЗ КР за период с 1996 по 2006 гг. Возраст пациентов был от 20 до 40 лет. Возрастное распределение этих больных составило от 20 до 30 лет – 49,6 %; от 31 до 40 лет – 50,4 %.

Распределение больных с ХБП с учетом срока перенесенной легкой формы ОЭ, представлено в таблице 1.

Давность заболевания у мужчин с ХБП составляла от 2 лет до 5 лет.

Контрольная группа состояла из 50 больных ХБП и она была идентична с основной группой и в первой группе состояла из 10 мужчин с длительностью заболевания от года, во второй - 25 пациентов с длительностью заболевания от года до двух лет и в третьей 15 человек с длительностью заболевания от двух до трех лет.

Необходимо отметить, что репродуктивность определяется взаимозависимым соотношением функции гонад и непосредственно состоянием спермы и сперматозоидов. Исходя из этого, применялись следующие методы исследования: сбор анамнеза, пальцевое обследование простаты, морфометрия наружных половых органов, спермограмма, цитология эякулята с изучением процессов фагоцитоза, уровень гормонов – тестостерон, ФСГ, ЛГ в сыворотке крови, содержание в эякуляте фруктозы, каталазы и молочной кислоты, микрофотографирование цитологических

мазков. Проведены эксперименты *in vitro* для определения влияния ЛФ на состояние сперматозоидов, их подвижность в цервикальной слизи под влиянием лазерного облучения, и *in vivo* на крысах с созданием модели простатита для изучения влияния ЛФ на морфологическое состояние ПЖ.

Таблица 1
Распределение больных с ХБП с учетом срока перенесенного ОЭ

Группа больных	Основная		Контрольная	
	Абс.	%	Абс.	%
Первая (ХБП перенесших легкую форму ОЭ год назад)	23	20	10	20
Вторая (ХБП перенесших легкую форму ОЭ два года назад)	59	51,3	25	50
Третья (ХБП перенесших легкую форму ОЭ три года назад)	33	28,7	15	30
Всего	115	100	50	100

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Из анализа спермограмм выявлено, что у обследованных больных значительно нарушен процесс сперматогенеза, который находится в прямой зависимости от тяжести заболевания. Так, во второй и третьей группах уменьшено количество сперматозоидов в 1 мл эякулята (до $24,2 \pm 1,1$ и $12,5 \pm 1,7$ млн соответственно).

Удельный вес подвижных, неподвижных и патологических форм сперматозоидов соответствовал у больных ХБП, перенесших легкую форму ОЭ два года назад - II степени, у пациентов ХБП, перенесших легкую форму ОЭ три года назад - III степени олигозооспермии.

Практически у всех больных был снижен уровень тестостерона. Характерно высокое содержание лейкоцитов в сперме у пациентов второй группы больных ХБП, перенесших легкую форму ОЭ два года назад, увеличение значения факторов агрессии (молочная кислота) и снижение, наоборот, фактора защитных компонентов (каталаза).

С целью изучения значения ЛФ при патологии репродуктивных органов и его свойств провели ряд экспериментов.

В парапростатическое пространство крыс вводили ЛФ в разведении 1:10 в объеме 0,4-0,5 мл в течение 5-6 дней. ЛФ – это условное название

продукта распада лейкоцитов, мы получили его из аутолейкоцитарной массы крыс, выдержанной при температуре 39-40⁰ С в течение 17-20 мин.

Одновременно в качестве контрольной группы в ту же область другим крысам вводили физиологический раствор аналогичной методикой. На 7-9 сутки эксперимента всех крыс декапитировали и из ткани простаты приготовили мазки-отпечатки. Воздействие ЛФ на ПЖ характеризовалось инфильтрацией ткани большим количеством нейтрофилов и одновременно случаями распадающегося внутриклеточного незавершенного фагоцитоза. Ответ паренхимы ПЖ на введение физиологического раствора проявлялся физиологической лейкоцитарной реакцией в виде завершенного фагоцитоза. Таким образом, ЛФ вызывает в ткани простаты воспалительный процесс с образованием новых продуктов незавершенного фагоцитоза и создаются условия для формирования порочного круга: «ЛФ – воспаление – ЛФ».

Для оценки влияния ЛФ на морфо-функциональное состояние сперматозоидов провели эксперимент *in vitro*: в три пробирки со средой для консервации сперматозоидов вводили ауто-ЛФ, две из которых содержали эякулят здоровых мужчин, а третья – эякулят больных ХП с катаральной формой с нормоспермией. В одну из первых двух пробирок добавили агенты фармакологической защиты эякулята (каталаза). Все препараты инкубировались 6-8 часов в термостате при температуре 36-37⁰ С, после чего подвергались микроскопии и фотографированию. Оценивали количество сперматозоидов и их подвижность. Обнаружено угнетающее действие ЛФ на перечисленные показатели в зависимости от наличия патологии и агентов фармакологической защиты. Выявлены следующие виды реактивности сперматозоидов: в эякуляте здоровых мужчин незначительно снижаются значения количества сперматозоидов и их подвижность (субкомпенсаторный), а при присутствии фармакологической защиты таких изменений нет (компенсаторный), в то же время в пробирке с эякулятом больных показатели спермограммы снижаются до уровня инфертильности (декомпенсированный).

Эта ситуация, возможно, объясняется тем, что ЛФ является одной из причин инфертильности мужчин с хроническим неспецифическим воспалительным процессом в репродуктивных железах.

Для изучения состояния соотношения системы факторов агрессии (молочная кислота) и ферментной защиты (каталаза) у обследованных больных были произведены забор секрета простаты и эякулята в пробирки, куда вносили ауто-ЛФ и инкубировали в термостате 6-8 мин при температуре 36-37⁰С. Оказалось, что соотношение перечисленных факторов зависит от тяжести ХБП: чем выше стадия заболевания, тем достоверно больше уровень молочной кислоты (фактор агрессии) и, наоборот, уменьшается содержание каталазы (фактор защиты). Данный факт соответствует выраженности

клинической симптоматики разных форм ХБП у больных, перенесших легкую форму ОЭ один, два и три года назад.

С целью поиска способов повышения фертильности спермы экспериментально облучали лазерной энергией эякулят больных ХБП второй и третьей групп с низкой репродуктивной способностью. Лазером воздействовали 7-8 мин, затем выдерживали с термостате 25-30 мин при температуре $37-37,5^{\circ}\text{C}$ и подвергали микроскопии. Обнаружено увеличение количества активно подвижных сперматозоидов ($p < 0,05$), обладающих наибольшей оплодотворяющей способностью. Результат эксперимента свидетельствует о том, что лазерная энергия обладает способностью восстанавливать двигательную функцию сперматозоидов.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов позволяют утверждать следующие факты: ЛФ является одной из причин infertility сперматозоидов, оказывая токсическое действие; ЛФ обуславливает существование длительно персистирующего эндоинфекционного процесса в репродуктивных железах; содержание продуктов, составляющих эффект ЛФ, прямо зависит от тяжести хронических воспалительных заболеваний репродуктивных желез; ЛФ усиливает агрессию молочной кислоты и угнетает систему ферментной защиты эякулята (каталаза); облучение лазерной энергией повышает количество активно подвижных сперматозоидов, что, несомненно, увеличивает их фертильную способность.

Вышеперечисленное позволило нам обосновать 2х-этапное лечение infertility у мужчин с ХБП, перенесших легкую форму ОЭ.

Цель первого этапа лечения - ликвидация источника образования лейкоцитарного фактора и восстановление дренажной функции простаты.

Цель второго этапа лечения - устранение ишемии тканей простаты и индукцирование сперматогенеза.

Первый этап лечения провели 115 infertility мужчинам с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями основной группы и 50 человек контрольной группы, который был направлен на уменьшение отека тубуло-альвеолярных желез простаты, на восстановление дренажа простаты и потенцирование действия антибиотиков и спиман для стимуляции сперматогенеза.

Лечение включало: парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия, ректальные свечи с мексазой 100 мг, содержащей 8-оксихинолин (энтеросептол), обладающий антибактериальным действием и протеолитический фермент бромедин в течение 8-10 дней.

Второй этап лечения провели только 115 infertility мужчинам основной группы с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями, который был направлен на нормализацию процессов ревакулиризации предстательной железы и индукцирование сперматогенеза.

С целью стимуляции регенеративных процессов, анальгезирующего, противовоспалительного действия больным 1-ой группы с ХБП, перенесших ОЭ год назад, проведена лазеротерапия простаты и тестикул. Нами использован гелий-неоновый лазер с оптическим квантовым генератором ЛТ-1 («Ягодка»), продуцирующий излучение с длиной волны 0,63 мкм, мощностью на выходе 18-20 МВт, плотность мощности на выходе световода 40 мВт/см^2 на единицу облучаемой поверхности 5 мВт/см^2 .

Методика: положение больного лежа на боку на кушетке, ректально устанавливали электрод лазера на уровне предстательной железы. Воздействовали длиной волны 0,63 мкм, мощностью на выходе 18-20 МВт, плотность мощности на выходе световода 40 мВт/см^2 ; на единицу облучаемой поверхности 5 мВт/см^2 в течение 6-8 минут, затем устанавливали лазер на уровне тестикул по 1 минуте с каждой стороны, на курс проводили 5-7 процедур.

Во второй группе 59 пациентов с ХБП, перенесших легкую форму ОЭ два года назад, для улучшения микроциркуляции, дренажа выводных протоков ПЖ, оказания антикогестивного действия и создания благоприятных фармакокинетических условий для кумуляции лекарственных препаратов применялась СМТ- терапия в сочетании с ректальной лазеротерапией и лазеростимуляцией тестикул через день. Лечебная методика СМТ- терапии: вид тока - синусоидальный модулированный, I и III PP, режим выпрямленный, частота модуляции 80 Гц, глубина ее 75%, длительность посылок тока в периоде 4-6 сек., длительность воздействия по 3 минуте каждым PP, сила тока до появления у пациента ощущения легкой вибрации, на курс 8-10 процедур через день. Лазеротерапию проводили по вышеуказанной методике.

В третьей группе 33 пациента с ХБП, перенесших легкую форму ОЭ три года назад, с целью улучшения клеточно-тканевого обмена и нормализации функциональной активности предстательной железы применялся ультрафонофорез с солкосерилловым желе с спеманом 100 мг в сочетании ректальной лазеротерапией и лазеростимуляцией тестикул. Лечебная методика ультрафонофореза: в качестве контактной среды использовали смесь, состоящую из 100 мг спемана и 30 мл солкосериллового желе, эту смесь через ректальный катетер вводили на область простаты с помощью шприца в объем 2-3 мл, затем устанавливали ректально ультразвуковой излучатель от аппарата УЗТ-103 на область предстательной железы и воздействовали интенсивностью $0,2-0,4 \text{ Вт/см}^2$ в импульсном режиме по стабильной методике, продолжительность процедуры 8-10 минут, через день, на курс лечения 8-10 процедур. Лазеротерапию проводили по вышеуказанной методике.

Анализ результатов проведенного лечения свидетельствует, прежде всего, о достоверном повышении количества сперматозоидов в 1 мл эякулята, концентрации активно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов, особенно в первой группе. Изменение показателей антиоксидантной защиты эякулята – повышение концентрации фермента каталазы и снижение молочной кислоты в сперме говорит о ликвидации источника инфекции в половых железах.

Из данных клинико-лабораторных показателей у больных в контрольной группе, получивших только один этап лечения видно, что изменения в ближайшем периоде у больных первой группы ХБП, перенесших легкую форму ОЭ год, назад практически не отличается в основной и контрольной группе. Более значительна разница в динамике отдельных показателей в этот период у больных второй и третьей группы ХБП, при этом сдвиг в положительную сторону отмечается преимущественно в основной группе.

Результаты исследования, полученные в отдаленном периоде наблюдений, показали существенные различия в результатах лечения между основной и контрольной группами с аналогичными стадиями заболевания. Так, болевой синдром учащается по сравнению с ближайшим эффектом лечения. Наиболее выражено это у больных с паренхиматозной формой ХБП в контрольной группе. Показатели спермограмм у пациентов основной группы, хотя и несколько ниже ближайшего результата, но превышают уровень до лечения. В контрольной же группе количество сперматозоидов и концентрация активно подвижных среди них снижается относительно как ближайшего результата, так и исходного уровня до лечения. Аналогичная динамика изменений отмечается и при анализе уровня гормона тестостерона.

Эффективность 2-х этапного лечения в основной группе и 1-этапного лечения в контрольной через 3 и 12 месяцев оценивали как хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный результат.

Критериями оценки хорошего результата лечения в зависимости от сроков наблюдения считали следующие изменения: в ближайшем периоде - ликвидация болевого синдрома, увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята более чем на 20% от исходного уровня до лечения, увеличение количества активно подвижных сперматозоидов более чем 20%, уменьшение патологических форм сперматозоидов до 5%, ликвидация случаев незавершенного фагоцитоза при цитологии эякулята, повышение уровня тестостерона до нормальных величин; в отдаленном сроке - отсутствие жалоб, показатели сперматозоидов и уровень тестостерона соответствуют показателям здоровых мужчин, в течение года наступила беременность у жены.

Критериями удовлетворительного результата лечения также в зависимости от времени наблюдения считали следующие изменения: в ближайшем периоде - ликвидация болевого синдрома, увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята более чем на 10% от исходного уровня до лечения, увеличение количества активно подвижных сперматозоидов на 10-19 %, уменьшение патологических форм сперматозоидов до 2%, единичные случаи незавершенного фагоцитоза при цитологии эякулята, повышение уровня тестостерона по сравнению с исходным; в отдаленном сроке - отсутствует или слабовыраженный болевой синдром, показатели спермограммы и уровень тестостерона соответствуют показателям здоровых мужчин, однако в течение года беременность у жены не наступила.

Оценивалось неудовлетворительным результатом лечения аналогично следующие изменения: в ближайшем периоде - ликвидация или уменьшение болевого синдрома, увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята до 4% от исходного уровня до лечения, увеличение количества активно подвижных сперматозоидов до 9%, содержание патологических форм сперматозоидов не меняется, встречаются случаи незавершенного фагоцитоза при цитологии эякулята, уровень тестостерона практически не изменяется или снижается; в отдаленном периоде - жалоб нет или есть болевой синдром разной выраженности, количество сперматозоидов уменьшается по сравнению с ближайшим результатом, либо не достигло уровня здоровых, либо практически не меняется исходное низкое количество сперматозоидов, уровень тестостерона соответствуют показателям здоровых мужчин либо снижен, либо ещё более снизился относительно ближайшего результата, беременность у жены не наступила.

Анализ эффективности одноэтапного (контрольная группа) и двух-этапного (основная группа) лечения больных ХБП разными формами выявил некоторые особенности. Так, у пациентов первой группы больных ХБП, перенесших ОЭ год назад (табл.2), как в ближайшем, так и в отдаленном периодах в 2,5 раза реже встречается неудовлетворительный результат: 4,4% против 10% и 17,4% против 30,0% соответственно в основной и контрольной группах.

Во второй группе больных ХБП перенесших легкую форму ОЭ два года назад (табл.3), ближайший результат не имел принципиальных отличий между сравниваемыми группами, однако в отдаленном периоде случаи с удовлетворительным результатом в обеих группах снизились по частоте в 3-3,5 раза (в основной 49,2% против 18,7% и в контрольной 56,0% против 16,0%. При этом, эта динамика в основной группе была обусловлена превалированием в 1,5 раза случаев с хорошим результатом (30% против 20% в контрольной группе, а в контрольной группе, к сожалению, за счет

учащения случаев с неудовлетворительным эффектом лечения (50,8% против 64%).

Таблица 2

Динамика клинико-лабораторных показателей у больных ХБП, перенесших ОЭ год назад, первая основная группа (n-23)

Показатель	Сроки наблюдения		
	До лечения	Через 3 мес. после лечения	Через 12 мес. после лечения
Болевой синдром во время семяизвержения	23	1	4
Содержание лейкоцитов в сперме	9,8±0,6	7,2±0,3*	10,1±0,2
Содержание молочной кислоты в сперме (нмоль/мг)	0,085±0,016	0,076±0,001*	0,082±0,002*
Содержание каталазы в сперме (нмоль/мг)	0,33±0,023	0,048±0,01*	0,046±0,02*
ФСГ (МЕ/л)	8,2±0,6	7,2±0,2*	8,2±0,6*
ЛГ (МЕ/л)	6,3±0,41	7,1±0,1	8,4±0,2
Тестостерон (нмоль/мг)	26,4±1,2	27,6±0,4*	39,6±0,8*
Пролактин (мМЕ/л)	193±24,5	351,4±30,4	361,2±32,2
Количество сперматозоидов в 1 мл спермы (млн.)	31,8±4,7	42,2±0,4*	48,1±0,2*
Концентрация активно подвижных сперматозоидов (%)	52,4± 0,2	60,9±0,2*	59,1±0,3*
Концентрация морфологически нормальных сперматозоидов (%)	55,2±0,3	67,2±0,2	60,2±0,4
Фруктоза в сперме ммоль/л	9,8±0,2	15,2±0,7*	13,8±0,7*

*достоверность дана по сравнению с данными до лечения (P<0,05)

Таблица 3

Динамика клинико-лабораторных показателей у больных ХБП, перенесших ОЭ два года назад, вторая основная группа (n-59)

Показатель	Сроки наблюдения		
	До лечения	Через 3 мес. после лечения	Через 12 мес. после лечения
Болевой синдром во время семяизвержения (количество случаев)	59	15	23
Содержание лейкоцитов в сперме	30,9±0,4	10,2±0,5*	11,9±0,8*
Содержание молочной кислоты в сперме (нмоль/мг)	0,098±0,013	0,079±0,001*	0,089±0,003*
Содержание каталазы в сперме (нмоль/мг)	0,23±0,016	0,052±0,03*	0,039±0,02*
ФСГ (МЕ/л)	7,2±0,13	8,7±0,7*	9,2±0,4*
ЛГ (МЕ/л)	7,6±0,2	7,8±0,5*	8,6±0,3*
Пролактин (мМЕ/л)	193±24,5	351,4±303,2	351,4±303,2
Тестостерон (нмоль/мг)	8,6±0,3	28,9±0,5*	32,1±0,4*
Количество сперматозоидов в 1 мл спермы (млн.)	22,9±0,6	39,7±0,2*	37,2±0,3*
Концентрация активно подвижных сперматозоидов (%)	46,9±0,2	56,2±0,7*	57,1±0,9*
Концентрация морфологически нормальных сперматозоидов (%)	46,5±0,3	69,4±0,8	66,1±0,3
Фруктоза в сперме ммоль/л	8,9±0,2	12,7±0,8*	10,8±0,1*

*достоверность дана по сравнению с данными до лечения (P<0,05)

Таблица 4

Динамика клинико-лабораторных показателей у больных ХБП, перенесших ОЭ три года назад, третья основная группа (n - 33)

Показатель	Сроки наблюдения		
	До лечения	Через 3 мес. после лечения	Через 12 мес. после лечения
Болевой синдром во время семяизвержения (количество случаев)	33	11	15
Содержание лейкоцитов в сперме	12,6±0,3	10,5±0,7*	11,7±0,6*
Содержание молочной кислоты в сперме (нмоль/мг)	0,123±0,019	0,086±0,002*	0,087±0,004*
Содержание каталазы в сперме (нмоль/мг)	0,19±0,021	0,049±0,05	0,032±0,03
ФСГ (МЕ/л)	7,4±0,15	9,5±0,2*	11,1±0,4*
ЛГ (МЕ/л)	8,6±0,76	8,9±0,3*	10,7±0,6
Пролактин (мМЕ/л)	295±28,5	359,2±30,2	362,2±22,3
Тестостерон общий (нмоль/мг)	7,01±0,6	33,2±0,4*	40,0±0,2*
Количество сперматозоидов в 1 мл спермы (млн.)	17,3±0,3	30,6±0,4*	29±0,6*
Концентрация активно подвижных сперматозоидов (%)	40,3±0,4	58,2±0,5*	54,1±0,4*
Концентрация морфологически нормальных сперматозоидов (%)	42,3±0,2	56,6±0,6*	54,9±0,5*
Фруктоза в сперме ммоль/л	6,6±0,2	9,7±0,4*	8,8±0,1*

*достоверность дана по сравнению с данными до лечения ($P < 0,05$)

Третья группа больных с ХБП, перенесших легкую форму ОЭ три года назад (табл.4), характеризуется превалированием количества лиц с удовлетворительным эффектом лечения в ближайшем периоде (51,5% в основной и 53,4% в контрольной группах), а в отдаленном периоде преимущественно встречаются случаи с неудовлетворительным результатом (57,6% и 73,3% соответственно). При этом, если в основной

группе частота неудовлетворительных результатов увеличивается в 2 раза (с 27,3% в ближайшем периоде до 57,6% в отдаленном), то в контрольной группе – в 3 раза (соответственно с 26,6% до 73,3%). За счет этого, значительно реже наблюдались случаи хорошего и удовлетворительного эффекта: в основной группе уменьшение произошло в 2 раза (21,2% в ближайшем периоде и 9,1% - в отдаленном), а в контрольной – в 3 раза (соответственно 20,0% и 6,7%). Аналогичные изменения отмечаются и в случаях с удовлетворительным результатом (соответственно 51,5% и 33,3%, 53,4% и 20,0%).

Отдаленный хороший клинический результат, т.е. наступление беременностей у жен пациентов основной группы было 42 (36,5%) за период наблюдения, а в контрольной – 5 (4,3 %), итого – 47. 40 беременностей закончились рождением детей (1 двойня), из них мальчиков – 16, девочек – 25. Удовлетворительный результат у 59 (51,3 %) мужчин с нормоспермией.

Не удовлетворительный результат у 14 (12,2 %) мужчин с некроспермией.

Таким образом, 2х-этапное лечение больных с ХБП, перенесших легкую форму ОЭ, с репродуктивной дисфункцией (основная группа) отличается от обычного традиционного лечения (контрольная группа) своим пролонгированным положительным эффектом, по крайней мере, в течение одного года после лечения. При этом более тяжелые формы ХП требуют дополнительного лечебного воздействия в зависимости от патогенеза (фолликулярная и паренхиматозная) в сочетании с лазеротерапией, непосредственно индуцирующей процесс сперматогенеза и, как следствие, увеличивающей фертильный потенциал больных. Наиболее выражен эффект 2х-этапного лечения именно у больных второй и третьей с ХБП, перенесших легкую форму ОЭ.

Исходя из вышеизложенного, при хорошем результате лечения, т.е. наступления у супруги нашего пациента беременности, мы считали свою задачу выполненной и больному рекомендовали диспансерное наблюдение врача-уролога по месту жительства; при удовлетворительном эффекте, т.е. если при достаточно высоких показателях спермограммы и гормонального статуса, беременность у жены в течение года все же не наступила, пациентам назначали повторный курс 2х-этапного лечения; в случаях с неудовлетворительным результатом, а именно, - при показателях спермограммы и гормонального статуса ниже репродуктивной способности, обнаружения в эякуляте случаев незавершенного фагоцитоза, обуславливающим токсическое действие ЛФ на сперматогенез, пациентам с ХБП, перенесших легкую форму ОЭ три года, назад рекомендовали вспомогательные репродуктивные технологии методом ICSI – ЭКО (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку при

экстракорпоральном оплодотворении с последующей подсадкой эмбрионов в полость матки). Последний метод достаточно эффективен (до 75% случаев) именно при низкой оплодотворяющей способности спермы, но из-за высокой стоимости (более 3.000 долларов США), к сожалению, далеко не всякой супружеской паре доступен.

Из 30 случаев имели возможность пройти программу ICSI – ЭКО только 6 пар, из них в 4 семьях беременность наступила, а родами закончились 3 из них. Родилось 2 двойни, всего – мальчиков – 3, девочек – 2.

Этапное лечение infertility у мужчин с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями репродуктивных желез позволило добиться хорошего клинического результата в ближайшем и отдаленном периоде.

Таким образом, вспомогательная лекарственная физиоиндукция сперматогенеза повышает концентрацию сперматозоидов в эякуляте, ускоряет подвижность сперматозоидов, влияет на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, стимулируя функцию гипофиза, вследствие чего происходит восстановление физиологического уровня ЛГ, ФСГ, что повышает синтез тестостерона клетками Лейдига и обуславливает восстановление сперматогенеза.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что понимание сущности патогенеза бесплодия, роли ЛФ в развитии infertility сперматозоидов, а также знание современных методов диагностики и лечения infertility у мужчин будут способствовать раннему выявлению этой грозной по своим последствиям патологии и своевременной терапии ее, что открывает новый научно обоснованный подход к терапии бесплодия, в основе которого лежит воздействие на патологический очаг двух факторов - фармакологического и физиотерапевтического.

ВЫВОДЫ

1. Одним из патогенетических факторов репродуктивной дисфункции у мужчин с ХБП, перенесших легкую ОЭ, является лейкоцитарный фактор как эндогенный продукт распада незавершенного фагоцитоза в тканях предстательной железы и в тканях собственной влагалищной оболочки яичка, снижает количество сперматозоидов и их подвижность, одновременно увеличивает содержание патологических форм сперматозоидов, что в целом угнетает фертильную способность.

2. В эксперименте, а затем в клинике установлена, что диагностика фагоцитарной реакции в эякуляте *in vitro* при хроническом неспецифическом воспалительном заболевании репродуктивных желез позволяет достоверно выявить причину infertility сперматозоидов, и прогнозирует их оплодотворяющую способность.

3. Для оптимизации лечения infertility мужчин с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями репродуктивных желез необходимо 2-х этапное лечение, направленное не только на ликвидацию источника образования ЛФ, восстановление гемодинамики и дренажной функции, но и индукцию сперматогенеза.

4. Методика индукции сперматогенеза при хронических неспецифических воспалительных заболеваниях репродуктивных желез создает благоприятные фармакокинетические условия и для кумуляции лекарственных препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При хроническом неспецифическом воспалительном заболевании репродуктивных желез у мужчин необходимо оценивать их фертильную способность. При этом следует проводить цитологическую диагностику эякулята с целью не только описания качественно-количественных показателей сперматозоидов и семенной жидкости, но и характеристики процесса лейкоцитарного фагоцитоза.

При infertility мужчин с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями репродуктивных желез целью лечения являются не только противовоспалительное и антибактериальное действие, но и ликвидация источника образования лейкоцитарного фактора и индукция сперматогенеза.

Локальное воздействие лазерной энергии увеличивает концентрацию сперматозоидов в эякуляте, повышает количество их активно подвижных форм, что улучшает оплодотворяющую способность спермы. СМТ-токи путем фибриллярного сокращения мышечной стенки выводных протоков ПЖ при фолликулярной форме ХБП способствуют глубокому дренажу застойного воспалительного экссудата, являющегося источником ЛФ, вследствие чего ликвидируется токсическое воздействие последнего на фертильную способность сперматозоидов. Воздействие ультразвуковыми волнами на ПЖ путем микромассажа клеток ее паренхимы активизирует их жизнедеятельность, что обуславливает улучшение функциональной активности простаты и фертильную способность сперматозоидов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. С.Ж. Алжикеев, Б.У. Джарбусынов, Б.С. Кожабеков, Малих Мохамад Ареф Устройство для регистрации эффекта Кирлиана (изобретение) выдано Национальным Патентным ведомством Республики Казахстан // Авторыдын куэлиги № 4536 По заявке 942120.1 от 13.12.94.

2. Б.У. Джарбусынов, М.К. Алчинбаев, О.Х. Макажанов, М.А. Макажанов, С.Ж. Алжикеев, Е.С. Сейтенов Восстановительная терапия при половой

дисфункции у больных хроническим простатитом // Монография.- Алматы, 1996. 68 с.

3. М.Т.Тыналиев, Н.Ж. Садырбеков, С.Ж.Алжикеев, Ж.О. Касымбеков, Ж.М. Тыналиев Новый автономный портативный аппарат для магнитотерапии в лечении вторичного бесплодия у мужчин // « Актуальные проблемы урологии » (Сборник научных трудов)- Бишкек, 1998.- С.239-240.

4. М.Т. Тыналиев, Н.Ж. Садырбеков, М.Б. Абдыкалыков, С.Ж. Алжикеев Оценка фертильности эякулята при вторичном бесплодии // «Актуальные проблемы урологии » (Сборник научных трудов).- Бишкек, 1998.- С.184-188.

5. М.Т. Тыналиев, М.С. Мусуралиев, М.Б. Абдыкалыков, С.Ж. Алжикеев Сексологическая оценка и лечении аноргазмии у половой партнерши мужчин с копулятивной дисфункцией // ЦАМЖ Бишкек, 2000. № 2 Том VII. С.-149-151.

6. М.Т. Тыналиев, М.С.Мусуралиев, М.Б. Абдыкалыков, С.Ж. Алжикеев Методы реабилитации фертильной дисфункции при хроническом простатите с учетом состояния репродуктивной функции женщин // ЦАМЖ, Бишкек, 2001. № 2-3 Том VII. С.169-171.

7. А.Ч. Усупбаев, М.Б. Абдыкалыков, С.Ж. Алжикеев, Осмон уулу Айбек. Влияние лейкоцитарного эндотоксина на состояние репродуктивных клеток-сперматозоидов // ЦАМЖ Приложение VI,. Бишкек, 2000. №2. Том 10. С. 187-188

8. А.Ч. Усупбаев, А.И. Избасаров, С.Ж. Алжикеев, Н.Ж. Садырбеков Хронический простатит и половое воспроизводство // Монография.- Алматы, 2003, 111 с.

9. А.Ч. Усупбаев, С.Ж. Алжикеев, Макенжан уулу Алмаз, Н.Ж. Садырбеков Способ оценки состояния фертильности // Методическое учебное пособие для клинических ординаторов. – Бишкек, 2004, 7 с.

10. Макенжан уулу Алмаз, Н.Н. Заречнова, Н.Ж. Садырбеков, С.Ж. Алжикеев Компьютерная технология регистрации сперматозоидов для диагностики бесплодия // ЦАМЖ №2. Том 10. Приложение 2. Бишкек, 2004, С. 252-253.

11. Н.Ж. Садырбеков, С.Ж. Алжикеев. Оценка влияния физических факторов на гонадную функцию при хроническом простатите // ЦАМЖ. Бишкек, 2004. Том X, Приложение 6, С-181-183.

12. А.К. Шаршенов, Макенжан уулу Алмаз. С.Ж. Алжикеев Патологический спермолизис после полового акта как источник бесплодия // Ж. Медицина № 4 Алматы, 2004. С.-39-40.

13. А.Т. Сойкоева, А.Ч. Усупбаев, Н.Ж.Садырбеков, Макенжан уулу Алмаз Оптимизация тактики диагностики бесплодного брака // Ж. Здравоохранения Кыргызстана №1 2005.-С.-133-136.

14. А.Т. Сойкоева, О.Б. Бакалева, Н.Ж.Садырбеков, С.Ж. Алжикеев, Макенжан уулу Алмаз. Биохимические показатели сперматозоидов при хронических воспалительных заболеваниях придаточных желез // Ж. Здравоохранения Кыргызстана. №1. 2005.- С.38-40

15. С.Ж. Алжикеев Репродуктивное здоровье мужчин и хронические неспецифические воспалительные заболевания репродуктивных желез // Руководство для врачей и клинических ординаторов, г. Бишкек, 2005, 24с

16. М.С. Мусуралиев, И.Б. Тен, С.Ж. Алжикеев, Н.Ж. Садырбеков Цитологическая классификация и диагностика бактериальных вагинозов как источник бесплодия // Ж. Здравоохранения Кыргызстана №1 2005.- С.15-16

КОРУТУНДУ

Алжикеев Санат Жиекбаевичтин «Репродукция бездеринин спецификалык эмес өнөкөт сезгенүү оорулары менен жабыркаган эркектердин инфертилдигин патогенетикалык диагноздоо жана дарылоо» деген темада 14.00.40. – урология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты деген илимий даража алуу үчүн диссертациялык ишинин

Чечүүчү сөздөр: бактериялык өнөкөт простатит, лейкоциттик фактор, сперматозоид, лейкоцит.

Изилдөө объектиси: Орохоэпидидимтти (ОЭ) башынан кечирген жана никеде туруп балалуу болбогон, бактериялык өнөкөт простатит менен жабыркаган 115 оорулуу адамдар.

Изилдөөнүн максаты: Репродукция бездеринин сезгенүү ооруларынын айрым формалары менен жабыркаган эркектерде инфертилдикти диагноздоону жана дарылоону жакшыртуу.

Изилдөөнүн методдору: анемнез жыйноо, простата безин манжа менен изилдөө, сырткы жыныс органдарынын морфометриясы, спермограмма, фагоцитоз процесстерин иликтөө ыркылуу эякуляттын цитологиясы, гормондордун – тестостерондун, кандын курамындагы фолликулду жөндөөчү гормондун (ФГС), лютендештирүүчү гормондун (ЛГ), эякулятта фруктозанын, каталазанын жана сүт кислотасынын болушунун денгээли, цитологиялык мазокторду микросүрөткө тартуу. ЛФнин сперматозоиддердин абалына тийгизген таасирин, лазер нурунун таасир астында цервикалдык былжырда спермотозоиддердин кыймылдуулугун аныктоо үчүн in vitro эксперименттери, ошондой эле простата безинин (ПЖ) морфологиялык абалына лейкоциттик фактордун (ЛФ) тийгизген таасирин изилдөө үчүн келес чыккандарда простатиттин моделин түзүү менен дагы in vitro эксперименттери жүргүзүлдү.

Алынган натыйжалар, алардын жанылыгы. Эркектердин инфертилдигинин негизги булактарынын бири лейкоциттик фактор –

простатанын жана эякуляттын секретинде айланып жүргөн, аяктабай калган фагоцитоздогу ажыроонун эндогендик продуктусу болуп саналат. ЛФни эске алуу менен эякуляттын цитологиялык диагностикасы эркектин репродукциялык функциясынын абалын баалоонун сапатын жогорулатат.

Лейкоциттик факторду (ЛФ) жок кылуучу физикалык факторлордун жардамы менен комплекстүү дарылоо методу сперматогенезди жакшыртат жана эркектин репродукциялык функциясын калыбына келтирет. Аткарылган иштин натыйжалары иш жүзүндө колдонула баштады жана Кыргыз мамлекеттик медицина академиясынын окуу процессинин программасына киргизилген.

Колдануу жереси: урология

Библиографиясы: Пайдаланылган адабияттардын 136 булакты, анын ичинде чет элдик авторлордун 32 эмгегин камтыган тизмесинен турат. Диссертация 16 таблица жана 14 сүрөт менен жабдылган.

РЕЗЮМЕ

Диссертационной работы Алжикеева Саната Жиекбаевича на тему «Патогенетические подходы к диагностике и лечению infertility у мужчин с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями репродуктивных желез» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.40.- урология.

Ключевые слова : хронический бактериальный простатит, лейкоцитарный фактор, сперматозоид, лейкоцит

Объект исследования: 115 больных с хроническим бактериальным простатитом, перенесших ОЭ и состоящих в бесплодном браке

Цель исследования: улучшить диагностику и эффективность лечения infertility у мужчин с некоторыми формами воспалительных заболеваний репродуктивных желез.

Методы исследования: сбор анамнеза, пальцевое обследование простаты, морфометрия наружных половых органов, спермограмма, цитология эякулята с изучением процессов фагоцитоза, уровень гормонов – тестостерон, ФСГ, ЛГ в сыворотке крови, содержание в эякуляте фруктозы, каталазы и молочной кислоты, микрофотографирование цитологических мазков. Проведены эксперименты *in vitro* для определения влияния ЛФ на состояние сперматозоидов, подвижность сперматозоидов в цервикальной слизи под влиянием лазерного облучения, и *in vivo* на крысах с созданием модели простатита для изучения влияния ЛФ на морфологическое состояние ПЖ.

Полученные результаты и их новизна. Одним из источников infertility мужчин является лейкоцитарный фактор - эндогенный

продукт распада незавершенного фагоцитоза, циркулирующий в секрете простаты и эякуляте.

Цитологическая диагностика эякулята с учетом ЛФ повышает качество оценки состояния репродуктивной функции мужчин.

Комплексный метод лечения с помощью физических факторов ликвидирующих ЛФ, улучшает сперматогенез и восстанавливает репродуктивную функцию мужчин. Полученные результаты работы внедрены в практику и включены в программу учебного процесса Кыргызской государственной медицинской академии.

Область применения: урология

Библиография: Список использованной литературы, включающего 136 источников, в том из них работ 32 работ дальнего зарубежных. Диссертация иллюстрирована таблицами 16 и рисунками 14

RESUME

Of thesis paper of Aljikeev Sanat Jiekbaevich on the theme “Pathogens of infertility diagnostics and treatment of men with chronic nonspecific inflammatory diseases of reproductive glands” on competition of the medical science applicant’s academic degree by speciality 14.00.40.- urology.

Key words: chronic bacterial prostatitis, leukocyte-derived factor, spermatozoon, leukocyte

Subject of investigation: 115 chronic bacterial prostatitis ill people that have been beared Orchiepididymitis and being in infertile marriage

Object of investigation: to improve an infertility treatment diagnostics and effectiveness of men with some inflammatory diseases forms of reproductive glands.

Methods of investigation: collection of anamnesis, digital examination of prostatitis, morphometry of externalia, spermogram, cytology of ejaculate with the studying of phagocytosis processes, level of hormones – testosterone, FSH (follicle-stimulating hormone), luteinizing hormone in the blood serum, content in the ejaculate of fructose, catalase and lactic acid, photomicrography of the cytological smears. There have been held the experiments *in vitro* to determine an influence of leukocyte-derived factor on the spermatozoa state, its mobility in the cervical mucus under influence of laser exposure and *in vivo* on rats to form a model of prostatitis for the studying of leukocyte-derived factor’s influence on morphologic state of prostate gland.

Received results, its novelty. One of the sources of infertility of men is a leukocyte-derived factor – endogenous decay product of uncomplete phagocytosis that circulates in the prostata and ejaculate secreta. The cytodiagnostics of ejaculate

raises a quality of estimation state of men reproductive function taking into account leukocyte-derived factor.

The complex method of treatment by means of physical agent that eliminate leukocyte-derived factor, improves the spermatogenesis and regenerates men reproduction function. The received results of paper were put into practice and included into the program of training process of Kyrgyz State Medical Academy.

Field of application: urology

Bibliography : list of used literature including 136 sources among them 32 papers of far foreign countries. Thesis is illustrated by 16 tables and 14 figures.

Список условных сокращений

ИС	инфертильность сперматозоидов
КОЕ	колониобразующие единицы
КТ	фермент каталаза
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛФ	лейкоцитарный фактор
МКФ	мужская копулятивная функция
МК	молочная кислота
ПДЖ	предстательная железа
ОЭ	орхоэпидидимит
СМТ	синусоидально - модулированные токи
П	пролактин
ПДЖ	Предстательная железа
Т	тестостерон
УВЧ	ультравысокочастотные токи

Подписано в печать 18.01.2007. Формат 60×84¹/₁₆.
Объем 22,0 физ.п.л. Тираж 100. Заказ 1975.