

Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин

Influence of prostatitis and varicocele on reproductive function of young men

L. V. Osadchuk, A. V. Popova,
N. A. Voroshilova

Prostatitis and varicocele are the most frequent diseases of urological system, which have a potential to decrease male fertility. The influence of varicocele and prostatitis on the spermogram parameters is still understudied. Especially important is this problem in men of active reproductive age, which tend nowadays to postpone the childbirth. The aim of this study was to investigate the effects of varicocele and prostatitis on the reproductive function in young men (mean age 24.5 ± 6.1 years) living in Novosibirsk. The relation of prostatitis and varicocele to the main parameters of spermogram was analyzed (concentration, count of the actively moving and morphologically normal forms), so as to the anthropometric parameters (body mass index, bitesticular volume). In comparison to control group prostatitis and varicocele significantly influenced the sperm concentration, portion of active forms and bitesticular volume. Given the significant functional reserve in the young men with these diseases and wide spectrum of the treatment modalities, nevertheless the absence of andrological control and late reference to the specialists can lead to the progressing impairment of fertility with age and to increasing risk of infertility later on.

Л.В. Осадчук¹, А.В. Попова¹, Н.А. Ворошилова²

¹ФГБУ «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

²ФГБУ «Сибирский Окружной Медицинский Центр» ФМБА России, Новосибирск

В настоящее время активно ведутся исследования по изучению возможных причин снижения мужской фертильности. В связи с растущей распространенностью андрологических заболеваний, в том числе и среди молодых людей, их влияние на показатели репродуктивного здоровья вызывает большой интерес. Одними из наиболее часто встречающихся приобретенных урологических заболеваний являются простатит и варикоцеле.

Простатит – наиболее распространенное урологическое заболевание у мужчин в возрасте от 20 до 50 лет. Им страдают от 30 до 65% мужчин старше 25 лет. Основная причина его развития – это проникновение в предстательную железу инфекционного агента, однако может встречаться простатит неинфекционного характера. Многие факторы, сопровождающие воспаление предстательной железы, могут являться причиной бесплодия. К ним относятся вирусы, бактерии, снижение иммунитета, а также сужение просвета семявыводящего протока. Опубликованы данные, объясняющие снижение фертильности эякулята при хроническом бактериальном простатите нарушениями физико-химических параметров семенной жидкости, патогенным воздействием реактивных форм кислорода, прямым или опосредованным токсическим воздействием патогенных микроорганизмов, развитием патологических аутоиммунных реакций [1].

По данным литературы частота встречаемости хронического простатита у мужчин составляет 40-70% [2]. Некоторые авторы отмечают у 40%

мужчин с патоспермией связь между хроническим воспалением предстательной железы и нарушением фертильности [3]. У пациентов с простатитом снижается объем эякулята, подвижность сперматозоидов, увеличивается время разжижения эякулята, уменьшается общая антиоксидантная активность семенной жидкости. Кроме того доказано, что у пациентов с простатитом значительно выше уровень 8-изопропанов в моче по сравнению с группой здоровых лиц, что ассоциировано с повышением 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, которое может вызывать повреждение ДНК [4]. Хотя имеются и другие данные, когда бессимптомный бактериальный простатит с лейкоцитоспермией не всегда угнетает сперматогенез у молодых мужчин, что может быть обусловлено более высоким функциональным резервом аксессуарных органов в этой возрастной группе [5].

Варикоцеле представляет собой варикозное расширение вен лозовидного сплетения. Обычно развитие заболевания связывают с недостаточностью или отсутствием клапанов яичковой вены, врожденной слабостью сосудистых стенок и свободным сообщением вен мошонки с сосудами забрюшинного пространства. В 95% случаев варикоцеле развивается в левой сперматической вене. По разным оценкам варикоцеле диагностируют у 10-20% всех мужчин [6]. При варикоцеле наблюдается венозное переполнение яичка кровью бедной кислородом и питательными веществами, то есть происходит ухудшение кровоснабжения яичка, ведущее к атрофии его тканей. Вторым патогенетическим фактором является повышение

температуры яичка до +37°C за счет переполнения венозной кровью. Большинство мужчин с варикоцеле фертильны, но и у них распространенность бесплодия повышена в умеренных пределах по сравнению с общей популяцией мужчин. Однако более 40% больных с варикоцеле имеют сниженную оплодотворяющую способность спермы. Есть и другие данные, например, среди мужчин, страдающих первичным бесплодием, доля лиц с варикоцеле составляет 33-40%, а среди тех, кто страдает вторичным бесплодием – до 80% [7]. Среди мужчин с умеренной олигоспермией частота встречаемости варикоцеле выше по сравнению с мужчинами с нормальной концентрацией сперматозоидов в эякуляте [8].

Взаимосвязь между варикоцеле и показателями спермограммы может быть различной. В настоящее время в клинических работах встречаются диаметрально противоположные точки зрения: одни авторы считают, что варикоцеле не влияет на фертильность эякулята, другие утверждают, что при варикоцеле происходит угнетение нормального процесса созревания сперматогенного эпителия. В некоторых работах показано, что варикоцеле связано со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов и снижением секреции тестостерона клетками Лейдига [9]. Создание искусственного варикоцеле у крыс вызывает угнетение сперматогенеза даже при кратковременной ишемии семенников: в извитых семенных канальцах происходят структурные нарушения сперматогенного эпителия, изменяется активность ферментов, участвующих в трансформации андрогенов. Имеются данные о связи варикоцеле с частотой встречаемости AZF-мутаций. У мужчин с варикоцеле, азооспермией или тяжелой олигозооспермией частота встречаемости микроделций Y-хромосомы выше, чем у мужчин с варикоцеле и умеренной олигоспермией или с нормальными показателями спермограммы [10]. В другом исследовании выявлена связь фактора некроза опухоли TNF-связанного лиганда, индуцирующего апоптоз, и его рецепторов с дисфункцией яичка в экспериментальной модели крыс с варикоцеле [11]. Выявлены осо-

бенности влияния варикоцеле на сперматогенез у мужчин – носителей различного генотипа полиморфного фермента фосфопротеин тирозин фосфатазы, которая уменьшает активность тромбоцитарного ростового фактора PDGF и его рецепторов. Мужчины с генотипом фермента *В/*С, составляющие около 10% популяции, при наличии варикоцеле имеют более тяжелые нарушения сперматогенеза в виде олигозооспермии и тератозооспермии по сравнению с мужчинами – носителями других генотипов этого фермента [12].

Развивающееся при варикоцеле нарушение микроциркуляции приводит к повышению в клетках семенника концентрации активных форм кислорода и оксидативному стрессу, а именно оксидативный стресс на сегодняшний день считается ключевым патофизиологическим механизмом патоспермии при варикоцеле [13]. Хотя в подавляющем большинстве исследований поддерживается мнение о благоприятном влиянии хирургического лечения варикоцеле на параметры спермограммы, вопрос истинного эффекта операции на функцию яичка остается неразрешенным. Выраженность улучшения, как правило, пропорциональна исходному качеству спермы (т.е. у мужчин с низкими исходными параметрами отмечается умеренное улучшение, тогда как у мужчин с высокими исходными параметрами спермы улучшение более выражено). В ряде случаев показатели спермограммы после операции не меняются, несмотря на успех операции и устранение варикоцеле. Наилучших результатов после оперативного лечения варикоцеле следует ожидать у пациентов с выраженным варикоцеле, нормальными размерами яичек, незначительной степенью патоспермии, нормальным уровнем гормонов и отсутствием антиспермальных антител.

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования состояла в том, чтобы при популяционном обследовании репродуктивного здоровья молодых мужчин выявить пациентов с клиническими симптомами варикоцеле и простатита и оценить влияние этих урологических заболеваний на показатели спермограммы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось в 2009-2011 гг. В нем приняли участие мужчины, проживающие в Новосибирске, которые пришли на обследование по объявлению в сети Интернет и после публичных лекций о мужском репродуктивном здоровье. Из исследования исключали мужчин с азооспермией, а также лиц, проходивших лечение по поводу бесплодия, имеющих врожденные аномалии развития репродуктивной системы, перенесших эпидемический паротит или оперативное вмешательство на репродуктивных органах. Возраст испытуемых колебался от 18 до 40 лет (средний возраст 24,5±6,1 лет). Подавляющее большинство испытуемых на момент обследования были студентами высших учебных заведений, не состояли в браке и не имели детей. Предварительным условием участия в исследовании было воздержание от половых контактов и употребления алкоголя в течение трех суток до обследования. Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в обследовании. Испытуемые проходили осмотр врача-андролога, анкетирование, антропометрию – у них измеряли рост, массу тела, битестиккулярный объем (БТО) с использованием орхидометра Прадера. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост тела (м²). Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [14]. Концентрацию сперматозоидов подсчитывали в камере Горяева под световым микроскопом при увеличении x400. Долю подвижных сперматозоидов категорий А и Б с прогрессивным прямолинейным движением со скоростью более 25 и 2–25 мкм/с соответственно оценивали с помощью спермоанализатора SFA-500-2 («Биола», Россия). Мазки эякулята окрашивали наборами Diff-Quik («Абрис+», Россия). Морфологию первых 200 сперматозоидов анализировали на микроскопе Carl Zeiss (Германия) при увеличении x1000 под иммерсией в соответствии с критериями нормальности по Крюгеру [14].

В результате опроса, сбора жалоб и анамнеза, а также физикального осмотра испытуемых лиц у части обследуемых врачом андрологом был заподозрен простатит или диагностировано варикоцеле. Пациентам с предварительным диагнозом хронический простатит назначали УЗИ и микроскопию секрета предстательной железы. Таким образом, диагностика простатита была основана как на оценке жалоб пациента и результатах пальцевого ректального исследования, так и на данных лабораторных методов исследования. В группу простатита вошло 49 мужчин, имеющих хроническую и подострую форму заболевания. В группу варикоцеле вошло 30 мужчин, имеющих, как правило, левостороннее варикоцеле. Диагноз был установлен на основании пальпаторного обследования как в положении стоя, так и в положении лежа, и категорировался по нескольким стадиям заболевания – субклиническое, I, II или III степени. Контрольная группа состояла из 115 мужчин без заболеваний мочеполовой системы при физикальном осмотре и в анамнезе и не имеющих жалоб на репродуктивное здоровье.

Статистическую обработку данных проводили однофакторным дисперсионным анализом с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Для всех исследуемых показателей высчитывали среднюю арифметическую и ошибку средней. Критический уровень значимости при проверке статистических

гипотез в данном исследовании принимался $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота встречаемости простатита в нашем исследовании составила 19,4%, варикоцеле – 12,7%, что соответствует данным, опубликованным другими авторами [5, 6, 7]. В таблице 1 представлены результаты сравнения антропометрических и сперматогенных показателей в группе контроля с группами мужчин с хроническим простатитом и варикоцеле. Группы не отличались по возрасту и ИМТ. БТО во всех группах не отличался от референсных значений ВОЗ для нормы [14], но был достоверно снижен как в группе простатита, так и в группе варикоцеле по сравнению с контрольной группой (табл. 1), что указывает на негативное влияние этих заболеваний на функцию семенных канальцев яичка. Концентрация сперматозоидов в эякуляте во всех трех группах была выше референсных значений ВОЗ для нормы [14]. Однако, как в группе простатита, так и в группе варикоцеле она была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, табл. 1). Доля подвижных сперматозоидов в группе с варикоцеле была ниже референсных значений ВОЗ для нормы [14] и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, табл. 1). Доля морфологически аномальных сперматозоидов в группах мужчин с простатитом и варикоцеле была выше референсных значений ВОЗ для нор-

мы [14], а в группе мужчин с простатитом – достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). В целом, наблюдалось снижение концентрации сперматозоидов у мужчин с простатитом по сравнению с контролем почти на 25%, а у мужчин с варикоцеле – почти на 38%. Подвижность сперматозоидов в группе мужчин с простатитом была снижена на 21%, а в группе с варикоцеле – на 31% по сравнению с контролем.

Таким образом, выявлен негативный эффект простатита и варикоцеле на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что молодые мужчины с простатитом и варикоцеле имеют сниженную фертильность спермы по сравнению с мужчинами того же возраста, но без этих заболеваний. В частности, концентрация сперматозоидов во всех группах находилась в пределах нормальных значений, рекомендуемых ВОЗ [14], но у мужчин с простатитом и варикоцеле она была достоверно ниже, чем в группе контроля. Доля подвижных сперматозоидов в эякуляте в группе мужчин с варикоцеле соответствовала астенозооспермии, так как была ниже референсных значений ВОЗ для нормы, а средние значения доли морфологически аномальных сперматозоидов у мужчин с простатитом были выше контрольных значений.

На сегодняшний день опубликованы исследования, посвященные влиянию ряда андрологических заболеваний на репродуктивную функцию мужчин [1, 8, 9]. Полученные в данной работе результаты выявили негативный эффект заболевания простатитом и варикоцеле на фертильность молодых мужчин Сибирского региона РФ и согласуются с результатами других исследований о влиянии простатита и варикоцеле на показатели спермограммы [15]. Однако в нашем исследовании при простатите наблюдалось больше морфологических нарушений

Таблица 1. Сравнение репродуктивных и антропометрических показателей у мужчин с простатитом, варикоцеле и контрольной группы

| Показатель | Референсные значения ВОЗ для нормы | Контроль (I), n=115 | Группа простатита (II), n=49 | Группа варикоцеле (III), n=30 | p I,II | p I,III |
|--|------------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|--------------|
| Возраст, лет | - | 24,6 ± 0,5 | 26,8 ± 1,2 | 27,0 ± 1,2 | 0,53 | 0,08 |
| ИМТ (индекс массы тела), кг/м ² | ≤25,0 | 24,0 ± 0,4 | 24,9 ± 0,6 | 24,3 ± 0,6 | 0,20 | 0,72 |
| БТО, см ³ | ≤30,0 | 40,4 ± 0,6 | 37,8 ± 1,0 | 37,7 ± 0,7 | 0,04 | 0,04 |
| Объем эякулята, мл | ≥1,5 | 3,68 ± 0,17 | 3,60 ± 0,24 | 4,20 ± 0,43 | 0,80 | 0,21 |
| Концентрация сперматозоидов, млн./мл | ≥15,0 | 69,4 ± 4,8 | 53,1 ± 5,9 | 44,1 ± 6,3 | 0,05 | 0,01 |
| Доля подвижных сперматозоидов, % | ≥40,0 | 53,0 ± 2,6 | 42,6 ± 3,4 | 36,6 ± 5,1 | 0,02 | 0,004 |
| Доля морфологически аномальных сперматозоидов, % | ≤86,0 | 85,1 ± 0,6 | 87,5 ± 0,8 | 87,2 ± 1,4 | 0,03 | 0,13 |

Примечание: данные представлены как $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, p – уровень значимости.

сперматозоидов, что может ухудшать шансы зачатия.

По данным анализа рандомизированных контролируемых и проспективных исследований значительное улучшение показателей спермограммы (концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов) в случае варикоцеле можно ожидать после хирургического лечения [16]. Некоторые исследования подчеркивают положительную роль варикоцелэктомии в снижении уровня окислительного стресса в семенниках и уменьшении повреждений ДНК сперматозоидов [17].

Следует отметить, что в нашей

работе у некоторых пациентов с симптомами простатита и варикоцеле на момент обследования наблюдалась олигоастенотератозооспермия, требующая мониторинга и коррекции. Несмотря на значительные функциональные резервы молодых пациентов, страдающих этими заболеваниями, и широкий спектр медикаментозного и хирургического лечения, отсутствие должного андрологического контроля и запоздалое обращение мужчин за медицинской помощью может привести к прогрессированию нарушений фертильности с возрастом и повышению риска мужского бесплодия в последующие годы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе изучено влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин, не проходивших ранее обследования по поводу сниженной фертильности или лечения по поводу бесплодия. Выявлено негативное влияние простатита и варикоцеле на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов в эякуляте, а также на битестикулярный объем. Таким образом, показана значимость наиболее часто встречающихся андрологических заболеваний в формировании сниженной потенциальной фертильности у молодых мужчин. ■

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума СО РАН (Интеграционные проекты № 57 и 25).

Резюме:

Простатит и варикоцеле относятся к наиболее часто встречающимся приобретенным урологическим заболеваниям, которые, как предполагается, могут снижать мужскую фертильность. Влияние варикоцеле и простатита на показатели спермограммы остается все еще нерешенной проблемой. Особенно остро этот вопрос стоит в отношении мужчин активного репродуктивного возраста в связи с наблюдаемой тенденцией откладывать деторождение на старший возраст.

Цель настоящего исследования – выявить эффекты варикоцеле и простатита на показатели репродуктивного здоровья в популяции молодых мужчин (средний возраст 24,5±6,1 лет), проживающих в г. Новосибирске. У молодых мужчин исследована связь простатита и варикоцеле с основными репродуктивными показателями (концентрация, доля подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте), а также с антропометрическими показателями (индекс массы тела и битестикулярный объем). При сравнении с группой контроля установлено достоверное негативное влияние простатита и варикоцеле на концентрацию, долю подвижных сперматозоидов в эякуляте и битестикулярный объем. Несмотря на значительные функциональные резервы молодых пациентов, страдающих этими заболеваниями, и широкий спектр медикаментозного и хирургического лечения, отсутствие должного андрологического контроля и запоздалое обращение мужчин за медицинской помощью может привести к прогрессированию нарушений фертильности с возрастом и повышению риска мужского бесплодия в последующие годы.

Ключевые слова: простатит, варикоцеле, мужская фертильность, спермограмма, концентрация и подвижность сперматозоидов.

Key words: prostatitis, varicocele, male fertility, spermogramma, semen concentration and motility.

ЛИТЕРАТУРА

- Ludwig M, Vidal A, Diemer Th, Pabst W, Failing K, Weidner W. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: seminal markers of inflammation. // World J Urol. 2003. Vol. 21, N 2. P. 82-85.
- Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А., Панюшкин С.М. Применение пероральной формы препарата витапроста в лечении хронического абактериального простатита. // Урология. 2006. N 5. С. 45-50.
- Топка Э.Г., Горпинченко И.И., Малышкин И.Н. Этиология, патогенез, клиническая картина и лечение вторичного мужского бесплодия. // Урология и нефрология. 1993. N 5. С. 43-48.
- Kullisaar T, Türk S, Punab M, Korrovits P, Kisan K, Rehema A, Zilmer K, Zilmer M, Mändar R. Oxidative stress in leucocytospermic prostatitis patients: preliminary results. // Andrologia. 2008. Vol. 40, N 3. P. 161-172.
- Korrovits P, Ausmees K, Mändar R, Punab M. Prevalence of asymptomatic inflammatory (National Institutes of Health Category IV) prostatitis in young men according to semen analysis. // Urol. 2008. Vol. 71, N 6. P. 1010-1015.
- Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. // J Urol. 1994. Vol. 151, N 6. P. 1535-1538.
- Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. Experience with 425 subfertile male patients. // J Urol. 1978. Vol. 119, N 4. P. 507-510.
- Gokce A, Demirtas A, Ozturk A, Sahin N, Ekmekcioglu O. Association of left varicocele with height, body mass index and sperm counts in infertile men. // Andrology. 2013. Vol. 1, N 1. P. 116-119.
- World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting in infertility clinics. // Fertil Steril. 1992. Vol. 57, N 6. P. 1289-1293.
- Song NH, Wu HF, Zhang W, Zhuo ZM, Qian LX, Hua LX, Guo L, Feng NH. Screening for Y chromosome microdeletions in idiopathic and nonidiopathic infertile men with varicocele and cryptorchidism. // Chinese Medical Journal. 2005. Vol. 118, N 17. P. 1462-1467.
- Celik O, Kutlu O, Tekcan M, Celik-Ozenci C, Koksall IT. Role of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the pathogenesis of varicocele-induced testicular dysfunction. // Asian J Androl. 2013. Vol. 15, N 2. P. 269-274.
- Gentile V, Nicotra M, Scaravelli G, Antonini G, Ambrosi S, Saccucci P, Adanti S, Bottini E, Gloria-Bottini F. ACP1 genetic polymorphism and spermatic parameters in men with varicocele. // Andrologia. 2014. Vol. 46, N 2. P. 147-150.
- Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. // Nat Rev Urol. 2012. Vol. 9, N 12. P. 678-690.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5-th edition. WHO: Cambridge Univer Press 2010.
- Евдокимов В.В., Голованов С.А., Хан В. Влияние биохимических компонентов спермоплазмы на фертильность эякулята. // Андрология и генитальная хирургия. 2009. N 2. С. 91-91.
- Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. // J Urol. 2010. Vol. 183, N 1. P. 270-274.
- Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. // BJU Int. 2011. Vol. 108, N 9. P. 1480-1484.



Витапрост®

15 лет

ЭКСПЕРТ
В ЛЕЧЕНИИ
ПРОСТАТЫ



РЕЗУЛЬТАТЫ УБЕЖДАЮТ!*

- снижает боль и дискомфорт
- улучшает качество жизни (по шкале NIH-CPSI)
- уменьшает объем предстательной железы
- не подавляет сексуальную активность

*По результатам простого слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Витапрост®, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (г. Москва)

ТЕПЕРЬ
И В ТАБЛЕТКАХ