

Актуальные вопросы негормональной стимуляции сперматогенеза при мужском бесплодии

М.Г. Романюк, А.М. Корниенко, П.В. Аксенов

Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

В последнее время вопрос бесплодия является крайне актуальным в нашей стране. При этом на мужскую половину выпадает около 50%.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения препарата Зиман при различных формах бесплодия.

Материалы и методы. Независимо от причины бесплодия, ведется поиск препаратов, которые будут оказывать универсальное стимулирующее действие на сперматогенез. Одним из таких препаратов является Зиман (компания *Mega Lifesciences Pty. Ltd.*, Таиланд). В статье описан двухлетний опыт применения этого мультикомпонентного препарата у 1467 пациентов. Средний возраст мужчин, которые приняли участие в исследовании – 29,4 года. В первую (1-ю) группу вошли 630 пациентов с секреторным бесплодием, во 2-ю группу – 510 пациентов с экскреторно-токсическим бесплодием, в 3-ю группу – 327 пациентов, у которых диагностировано идиопатическое бесплодие.

Результаты. Результатом трехмесячного курса монотерапии стало наступление беременности у 214 пар независимо от вида бесплодия.

Заключение. Максимальный эффект наблюдался в группе экскреторно-токсического бесплодия, умеренный эффект – у пациентов с секреторным бесплодием, минимальный, но также клинически значимый эффект, был при идиопатическом бесплодии.

Ключевые слова: Зиман, мужское бесплодие, морфофункциональные показатели эякулята.

В настоящее время, учитывая острый демографический кризис в Украине, важным фактором является разработка новых методов терапии бесплодия супружеской пары. По мировым данным, бесплодие встречается у 15% сексуально активного населения [1]. По официальной статистике в Украине процентное соотношение бесплодия составляет 79,4% среди женщин и 20,6% среди мужчин. Но на самом деле, эта картина не соответствует действительности, так как мужчины намного реже обращаются к врачу, им не проводят соответствующую диагностику, а в статистических документах регистрация бесплодия у мужчин – неполноценная. В то же время проблема мужского бесплодия становится все более актуальной во всем мире – ВОЗ бьет тревогу, ведь по новым данным среди всех случаев бесплодия на сегодня мужское бесплодие составляет 50% [2, 3].

Причины такой неутешительной ситуации размыты и многообразны. С одной стороны, экология и образ жизни существенно сказываются на здоровье мужчин и, в частности, на их репродуктивной функции. С другой – в нашей стране отсутствует массовая культура заботы о своем здоровье, а у мужчин, к сожалению, и вовсе отсутствует привычка регулярно проверять состояние своего здоровья и сдавать анализы. А ведь многие болезни, приводящие к бесплодию, можно излечить на ранней стадии, если, конечно, вовремя их диагностировать [3].

Результаты нескольких исследований касательно полового развития и репродуктивной функции мужчин свидетельствуют о снижении качества спермы за последние 50–60 лет. Наблюдаемое снижение концентрации сперматозоидов не является биологическим временным феноменом. Считается, что оно связано с изменениями в методиках лечения бесплодия или с систематическими ошибками при наборе пациентов.

В 1992 году Carlsen и сотрудники провели систематический анализ 61 исследования качества спермы. Результаты этого анализа показали статистически значимое снижение концентрации сперматозоидов со 113 млн на 1 мл до 66 млн на 1 мл и объема спермы с 3,4 мл до 2,75 мл за 50 лет (с 1938 по 1990 г.) [4, 5].

Развитие бесплодия зависит от множества причин, включая физиологические, анатомические или даже психологические. Наиболее частой причиной бесплодия является варикоцеле. Оно обнаруживается у 34,3% мужчин, которые обследуются по поводу бесплодия. Несмотря на значительный прогресс в области исследований бесплодия, идиопатическое бесплодие все еще остается вторым по частоте. Этот диагноз – один из самых неприятных для мужчин, пытающихся зачать ребенка. У мужчин с идиопатическим бесплодием спермограмма обычно в норме и причина бесплодия неизвестна. Эта группа также включает пациентов с олигоастеноспермией без очевидных клинических причин. Несмотря на то что причину идиопатического бесплодия установить нельзя, современные технологии все же дают возможность таким парам зачать ребенка. Непрерывно проводимые исследования в области генетического скрининга дают надежду на установление причин идиопатического бесплодия и способствуют поиску новых методов его лечения [6].

Мужское бесплодие диагностируют у мужчин с врожденными и приобретенными факторами риска. В современном мире принято использовать классификацию мужского бесплодия, которую предложил профессор Иван Федорович Юнда (1989 г.). Согласно результатам его исследования мужское бесплодие имеет несколько форм [3].

Секреторное бесплодие:

- секреторно-токсическое (возбудитель – экзогенная интоксикация). Яички не вырабатывают должного количества сперматозоидов, необходимого для оплодотворения яйцеклетки. К такой ситуации приводят как врожденные, так и приобретенные патологии;

- секреторно-эндокринное (развитие происходит на основе первичной, вторичной и дискорреляционной недостаточности половых желез).

Экскреторное бесплодие:

- экскреторно-обтурационное (при обструкции семявыносящих путей приобретенного и врожденного характера);
- экскреторно-токсическое (на фоне воспалительной или другой природы повреждения семявыносящих путей).

Состав препарата Зиман

Цинк – 5,58 мг	Кофактор, усиливающий процессы регенерации и репарации
Селен – 7 мг	Обладает эффектом активации клеточного и гуморального иммунитета, антиоксидантной защитой клеточных мембран
L-карнитин – 100,00 мг	Способствует транспорту жирных кислот внутрь митохондрий, интенсифицирует процессы энергообразования. Существуют сведения, что карнитин стимулирует внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, активирует сперматогенез. L-карнитин биологически синтезируется в организме из аминокислот лизина или метионина. Эпидимальная сперма в период созревания использует окисление жирных кислот в качестве главного источника энергетического обмена. L-карнитин является ключевым элементом для транспортировки жирных кислот в митохондриальную основу сперматозоидов для образования энергии. L-карнитин воздействует непосредственно на подвижность и созревание сперматозоидов
Магний – 83,52 мг	Кофактор ряда важнейших ферментов углеводно-фосфорного и энергетического обмена, участвует в превращении глюкозы в энергию, способствует эффективному функционированию нервной системы и мышц, помогает преодолевать стресс и депрессию, является активатором обмена веществ, входящим в состав более 300 различных ферментов, участвует в синтезе белка, метаболизме витамина С, кальция, калия, натрия и фосфора
Витамин В ₆ – 1,93 мг (пиридоксин)	Принимает участие в регуляции белкового, углеводного и липидного обмена, биосинтезе гемма и биогенных аминов, гормонов щитовидной железы и других биологически активных соединений
Витамин В ₁ – 1,5 мг (тиамин)	Играет важную роль в метаболизме нервной ткани. Его недостаточность приводит к патологическим изменениям в нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системах
Витамин В ₂ – 1,7 мг (рибофлавин)	Входит в состав флавиновых коферментов, принимая участие в окислительно-восстановительных процессах и цикле Кребса. Его недостаточность проявляется слабостью, повышенной утомляемостью и склонностью к простудным заболеваниям
Витамин В ₃ – 20 мг (никотинамид)	Влияет на энергетический обмен клеток, участвует в процессах тканевого дыхания, нормализует работу печени
Биотин – 0,13 мг	Способствует усвоению тканями ионов бикарбоната, активирует реакции карбоксилирования и транскарбоксилирования, его недостаточность проявляется дерматитом, жирной себореей, алопецией (очаговым облысением), сонливостью, усталостью, часто – болью в мышцах

Сочетанная форма (секреторная недостаточность половых желез различного генеза в сочетании с явлениями обструкции или интоксикации).

Иммунологическое бесплодие.

Неклассифицируемые формы бесплодия.

При каждом типе бесплодия существует своя тактика терапии, направленная на устранение возможных причин бесплодия и на улучшение количества и качества образующихся сперматозоидов. К сожалению, на сегодня не существует стандартов терапии, направленной на улучшение показателей спермограммы. В последнее время отмечена высокая эффективность препаратов растительного происхождения, учитывая возможность влияния на несколько звеньев патогенеза заболевания, а также проведения длительной курсовой терапии без развития существенных побочных явлений. Особое место среди препаратов этого ряда, по данным многочисленных исследователей, занимает комбинированный препарат Зиман (производство компании *Mega Lifesciences Pty. Ltd.*, Таиланд). Зиман состоит из специально разработанного комплекса витаминов и минералов для мужчин, который называется «МВР комплекс». Состав препарата приведен в табл. 1.

Способ применения и дозы: принимать по 2–3 капсулы на ночь, запивая водой. Курс приема – минимум 1 мес, можно повторять 2–3 раза в год. Не принимать с препаратами кальция и молочными продуктами.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения препарата Зиман при различных формах бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Украинском институте сексологии и андрологии (УИСА) было проведено ретроспективное исследование по изучению эффективности и безопасности использования препарата Зиман при различных формах бесплодия и влиянию препарата на качество спермограммы. В период 2012–2014 гг. по поводу различных форм мужского бесплодия в УИСА было проведено лечение 1467 пациентов. Средний возраст мужчин составлял 29,4 года (в диапазоне 21–42 года). В первую (1-ю) группу вошли 630 пациентов с секреторным бесплодием, во 2-ю группу – 510 пациентов с экскреторно-токсическим бесплодием, в 3-ю группу – 327 пациентов, у которых диагностировано идиопатическое бесплодие.

Пациентов с иммунологическим бесплодием не включали в исследование. Среди пациентов со смешанной формой определялись преобладающие причинные факторы бесплодия, в соответствии с которыми мужчин распределяли в 1-ю или 2-ю группу. Перед обследованием пациентам проводили спермограмму, после чего всем назначали препарат Зиман по 2 капсулы на ночь в течение 3 мес в виде монотерапии. Независимо от успешного зачатия, контроль спермограммы выполняли в конце курса терапии, а также через 6 мес после лечения. Сравнительную оценку проводили через некоторое время, сравнивая начальные показатели и показатели между группами. При сравнении показателей внутри групп, а также между группами использовали тест χ^2 .

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Таблица 2

**Морфофункциональные показатели спермы у пациентов 1-й группы (n=630)
с секреторным бесплодием до и после приема препарата Зиман**

Группа	Морфофункциональные показатели						
	Объем	Количество в 1 мл спермы, млн	Количество в объеме спермы, млн	Количество активно-подвижных, %	Количество слабо-подвижных, %	Количество живых, %	Количество патологических форм, %
Пациенты до начала лечения	2,13±0,6	23,8±4,5	51,2±12,5	7,2±1,8	17,7±1,4	41,1±10,2	88,2±18,7
Пациенты после 3-месячного курса Зимана	5,2±0,63	28,7±3,1	98,4±17,6*	18,4±3,3*	24,5±2,2*	59,2±9,2*	65,2±11,4
Пациенты через 6 мес после окончания лечения	4,1±0,8	27,2±3,6	74,9±11,4*	15,0±1,4*	20,8±3,9	48,8±9,3*	69,5±12,2

Примечание: * – p<0,05.

Таблица 3

**Морфофункциональные показатели спермы у пациентов группы с экскреторно-токсическим бесплодием (ЭТБ) (n=510)
до и после приема препарата Зиман**

Группа	Морфофункциональные показатели						
	Объем	Количество в 1 мл спермы, млн	Количество в объеме спермы, млн	Количество активно-подвижных, %	Количество слабо-подвижных, %	Количество живых, %	Количество патологических форм, %
Пациенты до начала лечения	3,3±0,6	12,7±4,5	39,7±13,6	11,6±2,8	27,7±3,4	31,3±12,2	78,6±11,7
Пациенты после 3-месячного курса Зимана	4,2±0,63	14,2±4,1	52,7±10,6	17,7±6,3*	32,9±10,2*	54,9±8,2*	67,4±13,1
Пациенты через 6 мес после окончания лечения	4,0±0,4	14,1±2,3	49,9±11,4	13,2±2,4	27,6±1,9	41,2±7,1	71,7±14,8

Примечание: * – p<0,05.

Таблица 4

**Морфофункциональные показатели спермы у пациентов группы с идиопатическим бесплодием (n=327)
до и после приема препарата Зиман**

Группа	Морфофункциональные показатели						
	Объем	Количество в 1 мл спермы, млн	Количество в объеме спермы, млн	Количество активно-подвижных, %	Количество слабо-подвижных, %	Количество живых, %	Количество патологических форм, %
Пациенты до начала лечения	1,55±0,6	17,7±4,8	22,1±9,4	7,1±0,8	21,8±3,4	30,5±8,6	74,1±21,8
Пациенты после 3-месячного курса Зимана	2,7±0,53	19,1±2,5	48,9±12,4*	11,4±2,3	28,5±3,1*	41,6±11,2*	54,8±10,2*
Пациенты через 6 мес после окончания лечения	2,5±0,8	20,0±3,3	39,1±10,6*	12,0±1,4	24,3±2,0	42,3±8,3*	58,1±11,3*

Примечание: * – p<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди всех пациентов, принимавших Зиман, не наблюдалось ни одного серьезного побочного эффекта. В 1-й группе у 3 пациентов отмечали тошноту, во 2-й группе – у 2 пациентов была тошнота и у 2 – легкие приступы аритмии, в 3-й группе – у 4 пациентов была тошнота и у одного появились аллергические высыпания. Все побочные эффекты были легкие, ни один пациент не вышел из исследования из-за этих или других проявлений.

При анализе пациентов по группам видно определенное влияние монотерапии Зиманом на морфофункциональные показатели спермы. Так, 1-й группе (пациенты с секреторным бесплодием) преимущественно рекомендована гормональная терапия. Однако 3-месячный курс Зимана привел к определенным улучшениям. Анализ проводили по основным критериям спермограммы: объем спермы, концентрация сперматозоидов в 1 мл, общее количество сперматозоидов в эякуляте, процент активно- и слабоподвижных сперматозоидов, процент живых сперматозоидов и процент патологических форм. Так, у 610 пациентов 1-й группы отмечалось незначительное увеличение среднего объема эякулята, однако это увеличение не было достоверным (табл. 2). Через 6 мес после курса терапии объем снизился с 4,2 до 4,0 мл, но не вернулся к первоначальному показателю. Как концентрация, так и общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличились после курса терапии незначительно.

Больше всего изменились показатели подвижности сперматозоидов. На 6,3% увеличилось среднее количество активно-подвижных сперматозоидов ($p=0,035$) и на 5,2% слабоподвижных ($p=0,04$). Эти цифры составили прирост на 52,6% и на 18,8% соответствующих показателей. Количество живых сперматозоидов возросло в 1,75 раза ($p=0,03$) и оставалось достаточно высоким через 6 мес после терапии. В то же время количество патологических форм уменьшилось после лечения на 11,2%, но это уменьшение было недостоверным ($p=0,067$).

Важным фактором была беременность в течение 3 мес лечения у 14 пар и в течение 6 мес после терапии у 53 пар. На основании этих данных можно отметить, что препарат Зиман, применяемый в монотерапии при секреторном бесплодии, достаточно эффективно и стойко улучшает такие показатели спермограммы, как подвижность сперматозоидов и количество живых форм. Остальные показатели также улучшаются, но это улучшение не является достоверным. Меньше всего изменяется концентрация сперматозоидов в 1 мл. Данный факт объясняется тем, что в группу секреторного бесплодия входят многие пациенты с гормональными нарушениями, а также с тяжелыми генетическими мутациями, касающимися только репродуктивной системы. В таких случаях нельзя ожидать эффекта только от применения гормоноредуцированной терапии (в частности, мультикомпонентного препарата Зиман). При сочетании основного лечения с этим препаратом можно ожидать значительно лучших показателей.

Во 2-й группе, в которую входят пациенты с ЭТБ ($n=510$), изменения несколько отличаются от предыдущей группы (табл. 3). Отмечается достоверное улучшение общего количества сперматозоидов в эякуляте (+47,2 млн; $p=0,032$), количества активно- (+11,2%; $p=0,001$) и слабоподвижных сперматозоидов (+6,8%; $p=0,04$), увеличение количества живых форм (+18,1%; $p=0,03$), а также уменьшение количества патологических форм сперматозоидов (-23%; $p=0,02$). Через 6 мес после терапии эти изменения остаются достоверно отличными от первичных показателей, кроме количества слабоподвижных сперматозоидов, кото-

рое уменьшается до 20,8% ($p=0,06$, по сравнению с первичными показателями).

В данной группе отмечено более выраженное влияние препарата Зиман на показатели спермограммы. Это обусловлено тем, что в группе ЭТБ основными факторами, приводящими к ухудшению качества спермы, являются воспалительные процессы, интоксикация, отек семявыносящих путей, а также повреждающее действие свободных радикалов. Именно на эти процессы комплексный препарат Зиман оказывает максимальное воздействие, в частности, антиоксидантное, противовоспалительное, противоотечное. Среди 510 пациентов 2-й группы в течение трехмесячного курса лечения и 6 мес наблюдения после терапии беременность наступила у 113 пар.

Успешность и течение беременности не наблюдались в данном исследовании. В группу секреторного бесплодия не включали пациентов с азооспермией. Однако отмечена положительная динамика показателей биопсии у таких пациентов после комплексной трехмесячной терапии, включающей Зиман, у 15 пациентов. Так, средний показатель первичной биопсии по шкале Johnson составлял 3,6 балла, и ни у одного пациента не было выявлено в материале сперматозоидов. После курса терапии средний балл по Johnson стал 5,4, и у двух пациентов были выявлены сперматозоиды, которые можно использовать для искусственного оплодотворения.

В 3-й группе ($n=327$) у пациентов с идиопатическим бесплодием изменения были наименьшие. Незначительно увеличился объем и концентрация сперматозоидов, а также недостоверно увеличилась концентрация активноподвижных сперматозоидов (с 7,1% до 11,4%; $p=0,06$). Показатели общего количества сперматозоидов (с 22,1 до 48,9 млн; $p=0,03$), количества слабоподвижных (с 21,8% до 28,5%; $p=0,045$) и живых сперматозоидов (с 30,5% до 41,6%; $p=0,008$) увеличились достоверно, а количество патологических форм уменьшилось с 74,1 до 54,8 ($p=0,04$). Все эти показатели остаются достоверно лучшими по сравнению с первичными данными и через 6 мес после окончания терапии.

В группе идиопатического бесплодия наступило минимальное количество беременностей в течение 2 мес терапии и 6 мес после лечения (8 и 26 соответственно). Минимальные улучшения в 3-й группе по сравнению с другими группами обусловлены тем, что идиопатическое бесплодие в 80% случаев носит генетический характер и нарушения происходят на уровне деления молодых гамет. На сегодня не существует препаратов, которые могут как-то повлиять на этот процесс. Таким образом, улучшения, вызванные применением препарата Зиман у таких пациентов, – огромный сдвиг в терапии идиопатического мужского бесплодия.

ВЫВОДЫ

Зиман (компания *Mega Lifesciences Pty. Ltd.*, Таиланд) является мультикомпонентным препаратом, который эффективно может быть использован для лечения любых форм бесплодия, как в моно-, так и комплексной терапии. Переносимость Зимана является отличной на протяжении длительных курсов применения. Максимальный эффект от препарата можно наблюдать у пациентов с секреторно-токсическим бесплодием, минимальный (но также значимый) – при идиопатическом бесплодии. Учитывая опыт применения Зимана у пациентов с азооспермией для повышения качества получаемых биоптатов, целесообразно назначать курс этого препарата эмпирически всем пациентам перед биопсией яичек.

Актуальні питання негормональної стимуляції сперматогенезу при чоловічій безплідності
М.Г. Романюк, О.М. Корнієнко, П.В. Аксьонов

Actual questions of nonhormonal stimulation of spermatogenesis in male infertility
M.G. Romanyuk, O.M. Korniyenko, P.V. Aksonov

Останнім часом питання безплідності є вкрай актуальним для нашої країни. При цьому на чоловічу половину припадає близько 50%.

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки застосування препарату Зіман при різних формах безплідності.

Матеріали та методи. Незалежно від причини безплідності, ведеться пошук препаратів, які будуть надавати універсальну стимулювальну дію на сперматогенез. Одним з таких препаратів є Зіман (компанія Mega Lifesciences Pty. Ltd., Таїланд). У статті описано дворічний досвід застосування цього мультикомпонентного препарату у 1467 пацієнтів. Середній вік чоловіків, які взяли участь у дослідженні – 29,4 року. У першу (1-у) групу увійшли 630 пацієнтів із секреторною безплідністю, у 2-у групу – 510 пацієнтів з екскреторно-токсичною безплідністю, у 3-ю групу – 327 пацієнтів, у яких діагностовано ідіопатичну безплідність.

Результати. Результатом тримісячного курсу монотерапії стало настання вагітності у 214 пар незалежно від виду безплідності.

Заключення. Максимальний ефект спостерігався у групі екскреторно-токсичної безплідності, помірний – у пацієнтів із секреторною безплідністю і мінімальний, але також клінічно значущий ефект, був у пацієнтів з ідіопатичною безплідністю.

Ключові слова: Зіман, чоловіча безплідність, морфофункціональні показники еякуляту.

Recently, the issue of infertility is very relevant in our country. In this case, the male half of the falls about 50%.

The objective: study of the efficacy and safety of using the drug Zeman in various forms of infertility.

Materials and methods. Regardless of the cause of infertility drugs are being sought that will provide universal stimulating effect on spermatogenesis. One such drug is Zeman (manufactured by Mega Lifesciences Pty. Ltd., Thailand). Our work has been featured 2 years of experience of use of this multicomponent drug in 1467 patients. The average age of men who participated in the study was 29.4 years. The first (1st) group included 630 patients with secretory infertility, the 2nd group included 510 patients with excretory toxic infertility, and the 3rd group included 327 patients diagnosed with idiopathic infertility.

Results. The result of 3 mths course monotherapy was pregnancy in 214 pairs, regardless of the type of infertility.

Conclusion. The maximum effect was observed in the group of excretory-toxic infertility (ETI), moderate effect was in patients with secretory infertility, and the minimum, but also a clinically significant effect was in idiopathic infertility patients.

Key words: Zeman, male infertility, morphofunctional parameters of the ejaculate.

Сведения об авторах

Романюк Максим Григорьевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.
E-mail: maxxhole@mail.ru

Корниенко Алексей Михайлович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.
E-mail: androg.alex@gmail.com

Аксьонов Павел Валерьевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.
E-mail: aksyonov-pv@bigmir.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nieschlag E, & Behre HM (1997) Andrology – Male reproductive Health and Dysfunction. Springer-Verlag, Berlin, Germany.
2. Lipshultz LI, Howards SS (1997) Infertility in the Male. Mosby-Year Book, St Louis, USA.
3. Сексологія та андрологія/ Під ред. акад. О.Ф. Возіанова та проф. І.І. Горпинченко. – К.: Здоров'я, 1996 р.
4. Glover TD, Barrat CLR (1999) Male fertility and Infertility. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
5. Glover TD, Barrat CLR (1999) Male fertility and Infertility. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
6. Pasqualotto FF, Pasqualotto EB, Sobreiro BP, Hallak J, Medeiros F, Luccon AM (2006) Clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation in a university hospital. Urol Int 76(2): 122–5.

Статья поступила в редакцию 11.10.2018