

Ю. И. Заседа, Р. И. Соломенный, Ф. Б. Шихалиев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА *SERENOA REPENS* В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСКРЕТОРНО-ТОКСИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

Клиника «Мужское Здоровье» г. Киев, Украина

Актуальность. Репродуктивная медицина в последние десятилетия демонстрирует значительный прогресс. Развитие репродуктивных технологий и техник, установление биологических и иммунологических аспектов процесса репродукции и расширение сферы использования биохимических исследований в область рутинной практики привело к тому, что, в данном контексте, все большее внимание к себе привлекают андрологические нарушения [1-4, 7].

Среди последних наиболее распространенным и перспективным в терапевтическом плане, выступают состояния экскреторно-токсического бесплодия, ассоциированного с хроническими формами простатита. С одной стороны, подобные состояния зачастую не обозначены симптоматикой клинического уровня, протекая, в таких случаях, бессимптомно, с другой – привносят в репродуктивный процесс патологические факторы, часто выступающие критическими [2, 3, 6].

К таковым следует относить, прежде всего, бактериальные воздействия на сперматозоиды (конкуренция за питательный субстрат, повреждение факторами бактериальной агрессии, нарушения pH семенной жидкости и пр.), а также воспалительные изменения семенной плазмы (иммунологическая дестабилизация, активация факторов воспаления и искажение цитокинового профиля спермы). Именно последняя группа нарушения является наиболее стойкой и мало подлежащей коррекции в традиционных моделях лечения, оставаясь причиной нарушений фертильности еще длительное время после эрадикации патогенной микрофлоры [5-7].

Такое положение вещей диктует необходимость поиска моделей лечения, дающих

возможность одновременной терапии хронического простатита, как причины экскреторно-токсического бесплодия, а также качественной коррекции воспалительных изменений семенной жидкости.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности терапевтической модели с использованием сочетания экстракта из плодов *Serenoa repens* (Простамол® Уно, Берлин-Хеми АГ), селективной антибиотикотерапии и физиотерапии в лечении экскреторно-токсического бесплодия, ассоциированного с хроническим простатитом.

Дизайн. Исследование проведено в проспективном дизайне на параллельных группах. Контингент исследования составили 100 пациентов ТОВ «Клиника «Мужское Здоровье», страдающих хроническим простатитом, проходящих амбулаторное лечение по поводу нарушений фертильности. Контингент сформирован методом сплошной выборки.

Критерии включения:

- наличие диагноза в рамках рубрик МКБ-10: N41.1;
- отсутствие противопоказаний к проведению антимикробной терапии, а также состояний индивидуальной непереносимости компонентов препарата Простамол® Уно.

Критерии исключения:

- установленные значимые нарушения фертильности у партнера;
- установленные значимые причины нарушений фертильности, не относящиеся к основной патологии;
- наличие острых состояний, либо осложнений основного заболевания, требующих хирургического лечения;

- прием антибактериальных препаратов либо иных лекарственных средств, формирующих возможность влияния на эффективность исследуемой терапевтической модели;
- наличие системных соматических заболеваний, ассоциированных с непредсказуемым прогнозом от терапии заболевания предстательной железы.

Исследование проведено в 3 этапа:

1) обсервационный (включал комплекс обследований, направленный на гомогенизацию контингента исследования по критерию идентичности патологических состояний и соответствия критериям участия в исследовании);

2) терапевтический (включал активную фазу лечения с использованием исследуемой терапевтической модели, а также мониторинг побочных эффектов и осложнений);

3) аналитический (включал оценку результатов терапевтического этапа исследования, а также мониторинг отсроченных побочных эффектов и осложнений).

Методы исследования.

- клинический: стандартный комплекс клинических обследований, клиническая шкала I-PSS (International Prostate Symptom Score), для оценки выраженности симптомов основной патологии.
- сонографическое исследование предстательной железы (ТРУЗИ): с целью оценки степени и характера поражения, исключения объемных образований;
- бактериальный посев эякулята на наличие патогенной микрофлоры, с определением антибиотикочувствительности;
- расширенная спермограмма;
- продукция интерлейкина-18 определялась иммуноферментным методом на микропланшетном ридере Sunrise™ TECAN (Австрия).

Результаты исследования. После начального комплекса обследований контингент был разделен на 2 гомогенные аналогичные группы по принципу используемой терапевтической модели.

Основная группа (ОГ) составила 50 пациентов и проходила лечение по следующей терапевтической модели:

1) препарат Простамол® Уно, действующее вещество: спиртовой экстракт из плодов паль-

мы ползучей (*Serenoa repens*) по 1 капсуле (320 мг действующего вещества) ежедневно на протяжении 3-х месяцев.

К заявленным эффектам экстракта из плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*) относятся: местный антипролиферативный эффект препарата (проявляется снижением активности факторов роста, прежде всего эпидермального и фибробластического, торможением связывания рецепторов пролактина с последующим нарушением процессов передачи сигнала в клетки простаты и ускорением процессов апоптоза клеток простаты), местный антиандрогенный эффект (обусловлен ингибированием синтеза дигидротестостерона из тестостерона, за счет угнетения фермента 5-альфа-редуктазы I и II типов, и его фиксации к цитозольным рецепторам клеток простаты, что препятствует проникновению гормона в ядро) и местный противовоспалительный эффект (обусловлен тем, что действующее вещество препарата ингибирует активность фосфолипазы A2, 5-липоксигеназы и высвобождение арахидоновой кислоты, тем самым уменьшает синтез простагландинов и лейкотриенов, которые являются медиаторами воспаления).

2) физиотерапевтические процедуры (сочетанно): аппаратный пневмовибромассаж предстательной железы – ежедневно и трансректальная ультразвуковая терапия предстательной железы ежедневно на протяжении 15 суток (всего 15 сочетанных процедур);

3) антибиотикотерапия (в случае обнаружения патогенной или условно-патогенной микрофлоры при микробиологическом исследовании эякулята), в зависимости от антибиотикочувствительности обнаруженной микрофлоры, использовалась одна из следующих схем антибиотикотерапии: левофлоксацин – 500 мг орально 1 раз в сутки на протяжении 14-28 суток, либо доксициклин – первый приём 200 мг, далее по 100 мг орально 2 раза в сутки на протяжении 14-28 суток.

2. Группа контроля (ГК) в составе 50 пациентов получала идентичный комплекс процедур и лекарственных препаратов, но без назначения препарата Простамол® Уно.

Общая продолжительность терапевтического этапа составила 3 месяца (92 суток), при этом не было отмечено значимых побочных и дополнительных эффектов, также не было зарегистрировано случаев досрочного выхода пациентов из исследования.

После окончания терапевтического этапа исследования был проведен сравнительный анализ эффективности лечения по данным спермограммы, клинической шкалы I-PSS и

уровня интерлейкина-18 в семенной жидкости методом иммуноферментного анализа. Полученные данные приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Сравнительная эффективность исследуемых терапевтических моделей, %
(по данным спермограммы)

Показатель	До терапии N=100		ГК N=50		ОГ N=50	
	норм.	аном.	норм.	аном.	норм.	аном.
Объем	30%	70%	48%	52%	72%	28%
Цвет	45%	55%	68%	32%	76%	24%
Кислотность	22%	78%	51%	49%	65%	35%
Время разжижения	45%	55%	62%	38%	84%	16%
Вязкость	44%	56%	66%	34%	82%	18%
Количество сперматозоидов в 1 ml	22%	78%	44%	56%	66%	34%
Агрегация сперматозоидов	32%	68%	46%	54%	62%	38%
Морфологические характеристики	23%	77%	36%	64%	48%	52%
Подвижность (группа А+В)	20%	80%	56%	44%	76%	24%
Наличие лейкоцитов в поле зрения	16%	84%	82%	18%	92%	8%
Слизь	38%	62%	76%	24%	84%	16%

Примечание: серым цветом заливки указаны показатели, не демонстрирующие достоверного уровня различий между группами на разных этапах исследования, при пороговом значении критерия $p \leq 0,05$.

На основании данных спермограммы было установлено наличие клинических эффектов в обеих терапевтических моделях. Оценка эффективности проходила на основании качественного перехода пациентов между «аномальными» и «нормальными» характеристиками по каждому показателю. Статистическая оценка различий проходила с использованием порогового значения $p \leq 0,05$ (χ^2). Клинический эффект обеих моделей был отмечен в отношении:

- объёма и вязкости семенной жидкости;
- количества сперматозоидов в 1 мл семенной жидкости;
- агрегации сперматозоидов;

- подвижности сперматозоидов (группа А+В);
- количества лейкоцитов в поле зрения;
- количества слизи в семенной жидкости.

Сравнение эффективности используемых моделей лечения указывает на наличие различий в клиническом эффекте терапевтических моделей в отношении:

- объёма и времени разжижения семенной жидкости;
- количества сперматозоидов в 1 мл семенной жидкости;
- подвижности сперматозоидов (группа А+В);
- количества лейкоцитов в поле зрения;
- количества слизи в семенной жидкости.

Таблица 2

Сравнительная эффективность исследуемых терапевтических моделей
по данным клинической шкалы I-PSS, баллы

Показатель	До терапии N=100	ГК N=50	ОГ N=50
	среднее значение (M+m)		
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	3,9±0,5 ед.	2,5±0,4 ед.	2,1±0,6 ед.
Учащенное мочеиспускание	3,4±0,3 ед.	2,4 ±0,4 ед.	1,8±0,3 ед.
Прерывистое мочеиспускание	2,7±0,6 ед.	2,2±0,6 ед.	1,8±0,7 ед.
Ургентность мочеиспускания	2,1±0,4 ед.	2,0±0,6 ед.	2,1±0,6 ед.

Ослабление струи мочи	4,2±0,4 ед.	3,3±0,3 ед.	2,4±0,3 ед.
Затруднение мочеиспускания	2,3±0,7 ед.	2,1±0,7 ед.	1,7±0,5 ед.
Субъективное снижение качества жизни	3,8±0,5 ед.	2,5±0,3 ед.	1,9±0,2 ед.
Общий показатель I-PSS	22±1,3 ед.	16±0,9 ед.	13±0,7 ед.

Примечание: серым цветом заливки указаны показатели, не демонстрирующие достоверного уровня различий между группами на разных этапах исследования, при пороговом значении критерия $p \leq 0,05$.

Данные шкалы I-PSS указывают на наличие различий в клиническом эффекте терапевтических моделей с преимуществом в пользу модели использующей назначение экстракта из плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*) в составе препарата Простамол® Уно, в отношении:

- учащенного мочеиспускания;
- ослабления струи мочи;
- снижения качества жизни;
- общего показателя по шкале.

Анализ уровня интерлейкина-18 в семенной плазме показал среднегрупповые значения 690,6±40,2 пг/мл на дотерапевтическом этапе, после проведения терапии полученные значения составили 432,6±23,4 и 309,4±19,5 пг/мл в ГК и ОГ соответственно, что указывает на большую эффективность терапевтической модели с использованием экстракта из плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*) в составе препарата Простамол® Уно в отношении нивелирования воспалительных изменений семенной плазмы и нормализации цитокинового профиля спермы.

Катамнестическое наблюдение за контингентом, включенным в исследование, в периоде 6 месяцев после окончания лечения продемонстрировало стабильность или улучшение полученных показателей в 66% случаев для ГК и в 78% случаев для ОГ. Ухудшение показателей в контингенте исследования связано со случаями обострений бактериального простатита и требует повторных курсов антибиотикотерапии с пересмотром данных относительно антибиотикорезистентности микробной флоры.

Отдаленное катамнестическое наблюдение в периоде 1 год, после окончания лечения демонстрировало наступление физиологической беременности в 36% случаев для ГК и 48% случаев для ОГ, при учете «физиологической готовности» партнера к зачатию.

По данным литературных источников, повышение уровней успешного наступления беременности в ОГ, может быть соотнесено с эффектом нормализации цитокинового профиля семенной плазмы, а именно интерлейкина-18. Данный показатель в настоящее время используется в диагностике нарушений фертильности и протоколах терапии бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения [8-10].

Выводы. В проведенном исследовании рассмотрена эффективность терапевтической модели с использованием сочетания экстракта *Serenoa repens* (Простамол® Уно), селективной антибиотикотерапии и физиотерапии в лечении экскреторно-токсического бесплодия, ассоциированного с хроническим простатитом. Получены данные, подтверждающие большую эффективность рассматриваемой модели в отношении показателей спермограммы, а именно: объема и времени разжижения семенной жидкости; количества сперматозоидов в 1 мл семенной жидкости; подвижности сперматозоидов (группа А+В); количества лейкоцитов в поле зрения; количества слизи в семенной жидкости.

Также, при анализе клинических эффектов рассматриваемой модели, установлены более выраженные изменения в отношении симптомов простатита, а именно: учащенного мочеиспускания; ослабления струи мочи; снижения качества жизни; общего показателя по шкале I-PSS. При катамнестическом исследовании установлена стабильность или улучшение полученных показателей в 66% случаев для ГК и в 78% случаев для ОГ. Наступление физиологической беременности в 36% случаев для ГК и 48% случаев для ОГ, при учете «физиологической готовности» партнера к зачатию в периоде 6-12 месяцев после окончания лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Горпинченко І. І., Гурженко Ю. М., Імшинецька Л. П. Проект клінічного протоколу. Надання медичної допомоги хворим з чоловічим фактором безпліддя подружньої пари // Здоров'є мужчини. 2014. № 4. С. 137–149.
2. Горпинченко І. І., Нуріманов К. Р., Сайдакова Н. О. та ін. Чоловіче безпліддя в Україні: статистика та тенденції // Здоров'є мужчини. 2012. № 4. С. 132–141.
3. Горпинченко І. І., Литвинець Є. А., Сандурський О. П. та ін. Діагностика хронічного простатиту: сучасні реалії та проблеми // Здоров'є мужчини. 2014. № 1. С. 105–110.
4. Онопко В. Ф., Чемезов А. П., Аргунов А. В. Влияние неспецифических воспалительных процессов уrogenитального тракта у мужчин на их фертильность // Acta Biomedica Scientifica. 2013. № 5 (93). С. 69–71.
5. Трифонова Ю. П., Бойко М. І. Вільнорадикальні процеси в спермі чоловіків з екскреторно-токсичною неплідністю до та після лікування // Медичні перспективи. 2005. № 4. С. 85–87.
6. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A. et al. A unique view on male infertility around the globe // Reproductive Biology and Endocrinology. 2015. № 13. P. 37.
7. Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? World J Urol. 2013 Apr 12.
8. The relationship of seminal transforming growth factor- β 1 and interleukin-18 with reproductive success in women exposed to seminal plasma during IVF/ICSI treatment. / M.A. Nikolaeva, A.A. Babayan, E.O. Stepanova, V.Y. Smolnikova, E.A. Kalinina, N. Fernandez, L.V. Krechetova, L.V. Vanko, G.T. Sukhikh // Journal of Reproductive Immunology - 2016 – V.117. - С. 45-51.
9. Komsky A, Huleihel M, Ganaïem M, Kasterstein E, Komorovsky D, Bern O, Raziel A, Friedler S, Ron-El R, Strassburger D. Presence of IL-18 in testicular tissue of fertile and infertile men. Andrologia. 2012 Feb;44(1):1-8.
10. Qian L, Zhou Y, Du C, Wen J, Teng S, Teng Z. IL-18 levels in the semen of male infertility: semen analysis. Int J Biol Macromol. 2014 Mar;64:190-2.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА SERENOA REPENS В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСКРЕТОРНО-ТОКСИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

Ю. И. Заседа Р. И. Соломенный, Ф. Б. Шихалиев
Клиника «Мужское здоровье» г. Киев, Украина

Актуальность. Развитие репродуктивных технологий и техник, установление биологических и иммунологических аспектов процесса репродукции и расширение сферы использования биохимических исследований в область рутинной практики, привело к тому, что все большее внимание к себе привлекают андрологические нарушения.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности терапевтической модели с использованием сочетания экстракта *Serenoa repens* (в составе препарата «Простамол Уно»), селективной антибиотикотерапии и физиотерапии в лечении экскреторно-токсического бесплодия, ассоциированного с хроническим простатитом.

Материалы и методы. Исследование проведено в проспективном дизайне на параллельных группах. Контингент исследования составили 100 пациентов ТОВ «Клиника «Мужское Здоровье» (г. Киев), страдающих хроническим простатитом, проходящих амбулаторное лечение по поводу нарушений фертильности.

Результаты исследования. Проведено сравнение эффективности терапевтической модели с использованием сочетания экстракта *Serenoa repens* (в составе препарата «Простамол Уно»), селективной антибиотикотерапии и физиотерапии, и аналогичной модели без назначения препарата «Простамол Уно» в лечении экскреторно-токсического бесплодия, ассоциированного с хроническим простатитом. Критериями сравнения выступили данные расширенной спермограммы, клинического опросника I-PSS и уровня интерлейкина-18 в семенной плазме (устанавливаемые методом иммуноферментного анализа).

Выводы. Получены данные, подтверждающие высокую эффективность рассматриваемой модели в отношении показателей спермограммы, а именно: объема и времени разжижения семенной жидкости; количества сперматозоидов в 1 мл семенной жидкости; наличие сперматозоидов (группа A+B); количества лейкоцитов в поле зрения; количества слизи в семенной жидкости. Также, при анализе клинических эффектов рассматриваемой модели, установлены более выраженные изменения в отношении симптомов простатита, а именно: учащенного мочеиспускания; ослабления струи мочи; снижения качества жизни; общего показателя по шкале I-PSS. Установлена также достоверная эффективность исследуемой модели лечения в нормализации уровня интерлейкина-18 в плазме семенной жидкости.

РЕЗЮМЕ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ SERENOA REPENS В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЕКСКРЕТОРНО-ТОКСИЧНОГО БЕЗПЛІДДЯ, АСОЦІЙОВАНОГО З ХРОНІЧНИМ ПРОСТАТИТОМ

Ю. І. Засєда, Р. І. Солом'яний, Ф. Б. Шихалієв
Клініка «Мужское Здоровье» м. Київ, Україна

Актуальність. Розвиток репродуктивних технологій і технік, встановлення біологічних і імунологічних аспектів процесу репродукції та розширення сфери використання біохімічних досліджень в область рутинної практики, призвело до того, що все більшу увагу до себе привертають андрологічні порушення.

Мета дослідження – порівняльний аналіз ефективності терапевтичної моделі з використанням поєднання екстракту *Serenoa repens* (у складі препарату «Простамол Уно»), селективної антибіотикотерапії і фізіотерапії в лікуванні екскреторно-токсичного безпліддя асоційованого з хронічним простатитом.

Матеріали та методи. Дослідження проведено в проспективному дослідженні у паралельних групах. Контингент дослідження склали 100 пацієнтів ТОВ «Клініка «Мужское Здоровье» (м. Київ), які страждають на хронічний простатит, що проходять амбулаторне лікування з приводу порушень фертильності.

Результати дослідження. Проведено порівняння ефективності терапевтичної моделі з використанням поєднання екстракту *Serenoa repens* (в складі препарату «Простамол Уно»), селективної антибіотикотерапії і фізіотерапії та аналогічної моделі без призначення препарату «Простамол Уно» в лікуванні екскреторно-токсичного безпліддя асоційованого з хронічним простатитом. Критеріями порівняння виступили дані розширеної спермограми, клінічного опитувальника I-PSS і рівня інтерлейкіну-18 в сім'яній плазмі (встановлювався методом імуноферментного аналізу).

Висновки. Отримано дані, що підтверджують більшу ефективність даної моделі щодо показників спермограми, а саме: обсягу і часу розрідження сім'яної рідини; кількості сперматозоїдів в 1 мл сім'яної рідини; наявності сперматозоїдів (група А + В); кількості лейкоцитів в полі зору; кількості слизу в сім'яній рідині. Також, при аналізі клінічних ефектів даної моделі, встановлені більш виражені зміни у ставленні симптомів простатиту, а саме: прискороного сечовипускання; ослаблення струменя сечі; зниження якості життя; загального показника по шкалі I-PSS. Встановлена також достовірність ефективності досліджуваної моделі лікування в нормалізації рівня інтерлейкіну-18 в плазмі сім'яної рідини.

SUMMARY

EFFICIENCY OF SERENOA REPENS EXTRACT IN TREATMENT OF EXCRETORY-TOXIC INFERTILITY, ASSOCIATED WITH CHRONIC PROSTATITIS

Yu. I. Zaseda, R. I. Solomiany, F. B. Shykhaliev
Men's Health Clinic, Kiev, Ukraine

Relevance. The development of reproductive technologies and techniques, the establishment of biological and immunological aspects of the reproductive process and the expansion of the use of biochemical research in routine practice, has led to the increasing attention to andrological disorders.

The aim of the study is a comparative analysis of the effectiveness of the therapeutic model using a combination of *Serenoa repens* extract (in the composition of the drug "Prostamol Uno"), selective antibiotic therapy and physiotherapy in the treatment of excretory-toxic infertility associated with chronic prostatitis.

Materials and methods. The study was conducted in a prospective study on parallel groups. The contingent of the study comprised 100 patients of the Clinic Men's Health Clinic (Kiev), suffering from chronic prostatitis and undergoing outpatient treatment for fertility disorders.

Results of the study. A comparison of the effectiveness of the therapeutic model using a combination of *Serenoa repens* extract (as part of the Prostamol Uno preparation), selective antibiotic therapy and physiotherapy, and a similar model without prescribing Prostamol Uno for the treatment of excretory-toxic infertility associated with chronic prostatitis. Comparison criteria were the data of the expanded spermogram, the clinical questionnaire I-PSS and the level of interleukin-18 in the seminal plasma (established by the method of enzyme immunoassay).

Conclusions. The data confirming the greater effectiveness of the model with respect to the spermogram indices, namely: the volume and time of liquefaction of the seminal fluid; the number of spermatozoa in 1 ml of seminal fluid; presence of spermatozoa (group A + B); the number of leukocytes in the field of vision; amount of mucus in the semen. Also, when analyzing the clinical effects of the model in question, there are more pronounced changes in the symptoms of prostatitis, namely: rapid urination; weakening of the urine stream; reducing the quality of life; of the overall I-PSS score. The reliable efficacy of the study model of treatment in normalizing the level of interleukin-18 in plasma of seminal fluid was also established.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

- Засєда Юрій Игоревич, д.мед.н. Главный врач клиники «Мужское Здоровье» г. Киев. Телефон: +390976500444. E-mail: zaseda@gmail.com.
- Засєда Юрій Игоревич, д.мед.н. Головний лікар клініки «Мужское Здоровье» м. Київ. Телефон: +390976500444. E-mail: zaseda@gmail.com.
- Zaseda Yuri Igorevich. M. D., head physician of "man's health" clinic, Kiev. Contact number: +390976500444. E-mail: zaseda@gmail.com.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2018.

У разі виникнення питань до автора статті, звертайтеся до редакції журналу ceomenshealth@gmail.com