

## НАРУШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ПРОСТАТИТЕ/СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Д. м. н. Н.И. БОЙКО

*Институт урологии АМН Украины, Киев*

**Показано, что нелеченное хроническое воспаление предстательной железы приводит к нарушению показателей спермограммы и в ряде случаев к бесплодию при нормальном развитии половых желез и достаточном гормональном обеспечении организма. Бактерии, вирусы, лейкоциты, свободные радикалы, цитокины, иммунологические изменения и обструкция семявыводящих путей при простате являются кофакторами в развитии бесплодия.**

Нарушение фертильности, развивающееся на фоне воспалительных заболеваний мужских половых органов, относится к группе экскреторного бесплодия, которое может находиться на стадии экскреторно-токсического или экскреторно-обтурационного бесплодия [1].

У 5–12% пациентов, посещающих клиники по лечению бесплодия, в анамнезе имеются воспалительные урогенитальные заболевания [2]. Снижение фертильности происходит на фоне нормального развития половых желез и достаточного гормонального обеспечения организма, хотя есть данные и о гормональных нарушениях при хроническом простатите.

Одним из основных показателей, характеризующих фертильность, является анализ эякулята. Длительно текущее нелеченное хроническое воспаление предстательной железы приводит к нарушению показателей спермограммы и у определенного числа пациентов — к бесплодию. Обычно инфекционные факторы и воспалительные заболевания оказывают повреждающее действие на сперму, снижают подвижность сперматозоидов, сокращают концентрацию и количество морфологически нормальных сперматозоидов. Установлено, что при простатите снижение подвижности и нарушение морфологических параметров сперматозоидов в большей степени выражены при воспалительном (СХТБ ША), чем при невоспалительном синдроме хронической тазовой боли (СХТБ ШВ), хотя и при последнем их параметры также достоверно отличаются от контрольной группы [3]. Используемые определения форм простатита соответствуют приводимой ниже последней, наиболее употребляемой классификации, признанной всеми международными и европейскими форумами урологов и андрологов.

### **Классификация простатита (НИН, 1995)**

I. Острый бактериальный простатит.

II. Хронический бактериальный простатит.

III. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли.

ША. Воспалительный — хронический абактериальный простатит (лейкоциты в секрете предстательной железы, сперме, 3-й порции мочи).

ШВ. Невоспалительный (простатодиния, отсутствие лейкоцитов).

IV. Бессимптомный хронический простатит.

Повышенное количество лейкоцитов в сперме, как правило, связано с нарушением фертильности. В работе [4] выявлена значительная корреляция между наличием различных микроорганизмов в сперме, с одной стороны, и пиоспермией и наличием простатита — с другой. Большинство лейкоцитов — нейтрофилы, что позволяет установить специфическая окраска с пероксидазной реакцией. В качестве маркера гранулоцитарной активности рекомендуют использовать эластазу семенной плазмы [5].

Критическим для установления диагноза пиоспермии (лейкоцитоспермии) является количество  $10^6$  лейкоц./мл в сперме (ВОЗ). По данным M. Rupa et al. [4], для различия между пациентами с бактериоспермией и без нее большую чувствительность и специфичность имеет количество  $0,2 \times 10^6$  лейкоц./мл, хотя пиоспермия не всегда имеет бактериальную или вирусную природу [6]. Более того, пиоспермия может выявляться как при небактериальном простатите воспалительной (СХТБ ША), так и при простатите невоспалительной (СХТБ ШВ) этиологии [7].

Показано, что бактерии приводят к нарушению фертильности посредством прямого токсического воздействия на сперматозоиды, ухудшая качество эякулята. E. Coli воздействует на акросому, среднюю часть и хвост сперматозоида, снижая его подвижность. Ее гемолизин разрушает мембрану [8]. На поверхности бактерий имеются рецепторы, которые связывают сперматозоиды путем сперматоглютинации и сперматоиммобилизации. Среди бактерий, влияющих на фертильность, выявлены как анаэробные, так и аэробные [4].

Бактерии также секретируют растворимые субстанции, инициирующие и поддерживающие воспалительный процесс, которые сами по себе могут быть токсичными и для сперматозоидов. Большинство из этих субстанций (эндотоксины, бактериальные ферменты) запускают этот процесс путем агрегации лейкоцитов. Эти клетки, в свою очередь, секретируют биоактивные цитокины, которые не только продлевают и делают воспалительный процесс более распространенным, но и являются непосредственно токсичными для сперматозоидов [8].

Некоторые цитокины, в частности гамма-интерферон (продуцируемый активированными Т-лимфоцитами) и альфа-фактор некроза опухоли (продуцируемый активированными макрофагами), агрессивно

вливали на подвижность сперматозоидов и проницаемость яйцеклеток хомячка [9]. Концентрация воспалительных цитокинов и интерлейкинов-6, -8 коррелирует с количеством лейкоцитов в эякуляте [6]. Цитокины, кроме того, воздействуют на клетки Лейдига и Сертоли, влияя, таким образом, на уровень тестостерона и сперматогенез.

Отграничить воздействие инфекции от действия воспалительных процессов трудно, если не невозможно, тем более что во многих сообщениях отсутствуют данные о культуре микроорганизмов.

Что касается внутриклеточных организмов, то чаще других обсуждается роль *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* [10, 11]. Как и в случае с бактериями, эти микроорганизмы также непосредственно взаимодействуют со сперматозоидами, однако значительный отрицательный эффект имеет и вызванный ими воспалительный процесс [12]. Выявлено снижение акросомальной реакции сперматозоидов у пациентов с наличием IgA-антител к *Chlamydia trachomatis* [13]. Существуют противоречивые данные о воздействии последних на генитальный тракт. Проблематично установить их причастность к заболеванию частично и потому, что у 10–25% пациентов заболевание протекает асимптомно.

В отличие от женщин у мужчин инфекция, в первую очередь *Chlamydia trachomatis*, не всегда однозначно приводит к нарушению фертильности, однако лечение инфекционного фактора часто ведет к улучшению качества спермограммы и беременности. Что касается других, более редких инфекционных агентов, вызывающих, по сообщениям некоторых авторов, простатит, то они также прямо воздействуют, прикрепляясь к сперматозоидам, как *Trichomonas vaginalis*, или через поддержание воспалительного процесса, подобно *Candida albicans*, вирусам [6].

Инфекция вторичных половых желез может нарушать их секреторную активность. Снижение концентрации в эякуляте лимонной кислоты, фосфатазы, цинка, альфа-глутамилтрансферазной активности рассматривают как признаки нарушения простатической секреции, а снижение концентрации фруктозы — как индикатор нарушения функции семенных пузырьков, воспаление которых осложняет течение простатита [14]. Важным фактором для нормальной подвижности и функции сперматозоидов является цинк. Бактериальная инфекция значительно снижает концентрацию цинка в секрете предстательной железы, которая может не восстанавливаться после удаления инфекции. Цинк, кроме того, является простатическим антибактериальным фактором, и его низкий уровень, в свою очередь, способствует повторному инфицированию.

Мужской половой тракт является благоприятным для инфекции в иммунологическом плане резервуаром. Этому есть несколько объяснений.

1. Ткань яичка и, по некоторым данным, придаток защищены гистогематическими барьерами, что препятствует проникновению в них иммунокомпетентных клеток и гуморальных веществ, защищающих от инфекции.

2. Клетки эпителиального слоя мужских половых путей прилежат друг к другу достаточно плотно,

что не дает возможности клеткам иммунной системы и даже антителам проникать в просвет мочеполовых путей и в участки, не защищенные вышеупомянутым барьером. Более того, в эпителиальных клетках обнаружено повышенное количество CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые являются иммуносупрессорами.

3. Семенная плазма и ее компоненты оказывают мощное иммуносупрессивное действие практически на все клетки, участвующие в иммунном ответе против микроорганизмов, включая Т-, В-клетки, натуральные клетки-киллеры, макрофаги и полиморфно-нуклеарные лейкоциты, а также систему комплемента. Это обеспечивает инфекционным агентам условия для длительного персистирования.

При бактериальном и абактериальном воспалительном простатите у пациентов обнаружено повышение уровня гранулоцитов (в 9,2 раза), макрофагов (в 7,6 раза), Т-лимфоцитов (в 7,6 раза), В-лимфоцитов (в 4 раза). Иммунологические изменения в эякуляте мужчин с простатитом присутствуют даже в группе ППВ (простатодинии). Так, наблюдалось повышение уровня Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических клеток, интерлейкинов (IL-6), IgA и комплемента в сыворотке и эякуляте пациентов с синдромом хронической тазовой боли ППВ/простатодинии. Иммунологические изменения коррелировали с клиническим улучшением [15].

Воспаление предстательной железы может приводить к развитию антиспермальных антител, которые выявляются у 8–10% бесплодных пациентов [16], хотя и не всегда они имеют клиническое значение.

В последние годы установлено наличие оксидативного стресса в сперме пациентов с простатитом и инфекцией вторичных половых органов, которое обусловлено, с одной стороны, повышением уровня свободных радикалов, с другой — подавлением общей антиоксидантной способности [17]. Свободные радикалы являются фактором, отрицательно влияющим на показатели спермограммы. Повышение содержания свободных радикалов может быть обусловлено высоким уровнем гранулоцитов, хотя не всегда их активизация связана с олиоспермией [18]. Наличие оксидативного стресса выявлено как при бактериальном, так и при абактериальном простатите [19]. Есть несколько причин большей чувствительности сперматозоидов к свободным радикалам по сравнению с другими клетками.

1. Мембрана сперматозоидов содержит высокий уровень полиненасыщенных жирных кислот, которые исключительно восприимчивы к перекисному окислению. Такое повреждение заканчивается нарушением функции мембраны, а оно, в свою очередь, — угнетением подвижности, жизнеспособности сперматозоидов и способности к фертилизации [20].

2. В отличие от других клеток сперматозоиды имеют ограниченную способность к восстановлению поврежденных структур из-за малого количества цитоплазмы и неактивного хроматина.

3. Сперматозоиды оснащены бедной системой защиты против свободных радикалов: каталаза в них полностью отсутствует, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза присутствуют в относительно небольших количествах.

ВОЗ для диагностической оценки инфекционного фактора в бесплодии предложены следующие диагностические критерии:

1. Анамнез уrogenитальной инфекции и/или измененные характеристики при пальцевой ректальной пальпации.

2. Значительные изменения в секрете предстательной железы и/или осадке мочи после массажа предстательной железы.

3. Культуральный рост  $10^3$  патогенного микроорганизма/мл спермы или более чем  $10^4$  непатогенных бактерий/мл семенной плазмы при разведении 1:2.

4. Наличие более чем  $10^6$  лейкоцитов/мл эякулята.

5. Нарушение секреторной функции предстательной железы или семенных пузырьков (фруктоза, лимонная кислота, фосфатаза).

При наличии любой комбинации двух или более из указанных параметров можно сделать вывод об участии инфекционного фактора в нарушении фертильности.

В связи с тем, что количество лейкоцитов в секрете предстательной железы и сперме не всегда коррелирует с клиническими симптомами простатита, некоторые авторы рекомендуют использовать определение уровня свободных радикалов, цитокинов, ростовых факторов, которые не только важны для патогенеза воспаления, но и могут служить диагностическими маркерами при воспалительных заболеваниях [21].

Обструкция эякуляторных протоков отличается у 1–3% пациентов с обструктивной азооспермией. Выделяют кистозную поствоспалительную обструкцию. Последняя обычно возникает в результате простатита. Но в отличие от женщин у мужчин инфекционное воспаление предстательной железы не всегда однозначно приводит к нарушению проходимости семявыносящего протока.

Рубцевание семяизвергающих протоков проявляется азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени, малым объемом эякулята ( $< 2$  мл), отсутствием или низким уровнем фруктозы, альфа-глюкозидазы и кислым pH эякулята. Определяется нормальный размер яичек и нормальный уровень половых гормонов, семенные пузырьки при этом обычно дилатированы при УЗИ.

По данным G. Dohle [2], у 50% мужчин с концентрацией сперматозоидов  $< 1$ млн/мл в результате биопсии выявляется нормальный сперматогенез. У 12% из этих пациентов имеют место воспаление придаточных половых желез в анамнезе и изменения трансуретральной УЗИ-картины (отек, расширение семенных пузырьков и семяизвергающих протоков, интрапростатическая кальцификация и расширение перипростатических венозных сплетений). Обструкция или сужение семяизвергающих протоков может выявляться у 22–50% этих мужчин.

В терапии нарушения фертильности основой является лечение хронического простатита. Оно должно преследовать следующие цели:

снижение концентрации микроорганизмов или их эрадикация из секрета предстательной железы и спермы;

нормализация клинико-лабораторных показателей воспаления (прежде всего лейкоцитов в секрете предстательной железы и эякуляте);

улучшение показателей спермограммы.

Лечение включает назначение: антибиотиков, противовоспалительных препаратов, альфа-адреноблокаторов физиотерапии, антиоксидантных препаратов, витаминов E, A, C, цинка, препаратов, улучшающих показатели спермограммы; при обструкции эякуляторных протоков должно производиться хирургическое вмешательство.

При хроническом бактериальном простатите назначение только антибиотиков может обеспечить эффективное снижение симптомов заболевания, угнетение микроорганизмов и снижение показателей воспаления в экскретах половых желез. Антибиотики при бактериальном простатите и везикулите назначаются на период не менее 3–4 нед. Предпочтительными при лечении являются препараты фторхинолонового ряда, которые обладают не только широким спектром действия, эффективны против «типичных» и «атипичных» микроорганизмов, имеют удовлетворительные фармакокинетические свойства и незначительное количество побочных эффектов, но и хорошо проникают в ткань предстательной железы, секрет простаты и семенную жидкость [22].

В качестве препаратов резерва рассматриваются доксициклин и макролиды.

Хотя антибиотики могут улучшить показатели спермограммы, однако антибактериальная терапия не всегда обеспечивает возможность зачатия.

При небактериальных формах простатита многие специалисты назначают курс антибиотиков, однако при бесплодии необходимо исходить не только из их эффективности, спектра действия, проникновения в предстательную железу, но и учитывать возможное отрицательное действие на фертильность [23]. Сульфаниламиды, производные тетрациклинов, нитрофураны и др. сами по себе могут приводить к инфертильности. Поэтому в случае недоказанности наличия патогенных микроорганизмов в экскретах половых органов при мужском бесплодии антибиотики назначать не следует.

Для лечения простатита используется следующая противовоспалительная терапия:

нестероидные противовоспалительные препараты (не более 4 нед);

фитопрепараты (Serenoa repens — ингибитор фосфолипазы);

цернилтон (ингибитор циклооксигеназы или релаксант гладкой мускулатуры), простатилен; антиоксиданты: глутатион, витамин E, кверцетин, цинк.

При наличии антиспермальных антител помимо вышеперечисленного лечения можно применить:

глюкокортикоиды;

внутриматочное оплодотворение спермой мужа (после отмывания эякулята).

При всех формах простатита показано назначение препаратов, повышающих показатели спермограммы.

Пентоксифиллин (ингибитор фосфодиэстеразы) — повышает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и усиливает подвижность сперматозоидов.

Витамины E, A, C, кверцетин, цинк.

Глютамитион — комплекс трех аминокислот, обладает антиоксидантным действием, значительно улучшая подвижность сперматозоидов.

Калликреин — полипептидный фермент, действует локально при воспалительном ответе. Показано, что калликреин-кининовая система играет важную роль в регуляции и стимуляции подвижности сперматозоидов.

Индометацин — угнетает простагландины (ингибирующие сперматогенез и подвижность сперматозоидов) и, таким образом, оказывает не только противовоспалительное действие, но и повышает концентрацию сперматозоидов, их способность к движению и даже приводит к беременности.

#### Литература

1. Сексология и андрология / Под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко. — К.: Абрис. — 1997. — 880 р.
2. *Dohle G. R.* Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract // *Andrologia.* — 2003; 35(5): 321–324.
3. Morphological sperm alternations in different types of prostatitis / R. Menkveld, P. Huwe, M. Ludwig, W. Weidner // *Ibid.* — P. 288–293.
4. The limit of leucocytospermia from the microbiological viewpoint / M. Punab, K. Lõivukene, K. Kermes, R. Mändar // *Ibid.* — P. 271–278.
5. *Wolff H.* The biologic significance of white blood cells in semen // *Fertil. Steril.* — 1995; 63: 1143–1157.
6. Cellular and biochemical markers in semen indicating male accessory gland inflammation / W. Krause, C. Bohring, A. Gueth et al. // *Andrologia.* — 2003; 35(5): 279–282.
7. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia / J.N. Krieger, R.E. Berger, S.O. Ross et al. // *J. Androl.* — 1996; 17: 310–318.
8. Urogenital infection and sperm motility / T. Diemer, P. Huwe, M. Ludwig et al. // *Andrologia.* — 2003; 35(5): 283–287.
9. *Hill J.A., Cohen J., Anderson D.J.* The effects of lymphokines and monokines on sperm-fertilizing ability in the zona-free hamster egg penetration test // *Am. J. Obst. Gynecol.* — 1989; 160:1154–1160.
10. *Badalyan R.R., Fanariyan S.V., Aghajanyan I.G.* Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis // *Andrologia.* — 2003; 35(5): 263–265.
11. *Бойко Н.И.* Осложненный урогенитальный хламидиоз // *Здоровье мужчины.* — 2002. — № 2. — С. 79–82.
12. Influence of different uropathogenic microorganisms on human sperm motility parameters in an in vitro experiment / P. Huwe, T. Diemer, M. Ludwig et al. // *Andrologia.* — 1998; 30 (1):55–59.
13. Acrosome reaction in Chlamydia-positive and negative patients / A. Jungwirth, A. Straberger, B. Esterbauer et al. // *Ibid.* — 2003; 35(5): 314–324.
14. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality / W. Weidner, W. Krause, H.G. Schiefer et al. // *Urolint.* — 1985; 40: 5–9.
15. Immunological alterations in the ejaculate of chronic prostatitis patients: clues for autoimmunity / H. John, C. Maake, A. Barghorn et al. // *Andrologia.* — 2003; 35(5): 294–300.
16. *Witkin S.S., Zeilikovsky G.* Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis // *J. Clin. Lab. Immunol.* — 1986; 21: 7–10.
17. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection / C.E. Depuydt, E. Bosnians, A. Zaiata // *J. Androl.* — 1996; 17: 699–707.
18. Urogenital inflammation: changes of leucocytes and ROS / R. Henkel, G. Maa, M. Hajimohammad // *Andrologia.* — 2003; 35(5): 309–313.
19. *Potts J.M., Pasqualotto F.F.* Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis // *Ibid.* 304–305.
20. Phospholipid composition of human sperm and seminal plasma in relation to sperm fertility / N. Gulaya, V. Margitich, N. Govseeva et al. // *Arch. of Andrology.* — 2001; 46: 169–175.
21. *Hochreiter W.W.* Male accessory gland infection: standardization of inflammatory parameters including cytokines // *Andrologia.* — 2003; 35(5): 300–303.
22. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement / T. Bjerklund Johansen, R. Gruneberg, J. Guibert et al. // *Eur. Urol.* — 1998; 34: 457–466.
23. *Naber K., Sörgel F.* Antibiotic therapy — rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue // *Andrologia.* — 2003; 35(5): 331–334.

Поступила 21.04.2004

#### DISTURBANCES OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN PROSTATITIS / SYNDROME OF CHRONIC PELVIC PAIN

N.I. Boyko

#### S u m m a r y

It is shown that untreated chronic inflammation of the prostate gland causes disturbances of spermogram count and sterility in a number of cases at normal development of sex glands and sufficient hormone supply of the organism. Bacteria, viruses, leukocytes, free radicals, cytokines, immunological changes and obstruction of the deferent ducts in prostatitis are co-factors of sterility development.