

На правах рукописи

САТЫБАЛДИН

Данияр Агыбаевич

**ДЕФИЦИТ МИКРОНУТРИЕНТОВ
КАК ПРИЧИНА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

3.1.13. Урология и андрология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Цуканов Антон Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор.

Научный консультант:

Турчанинов Денис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Корнеев Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой, профессор (г. Санкт-Петербург)

Ефремов Евгений Александрович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО, профессор (г. Москва)

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «27» января 2022 года на заседании Диссертационного совета Д 21.2.001.02 при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на интернет-сайте www.asmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В современном мире проблема решение вопроса бесплодного брака вышла далеко за рамки только медицинской деятельности. В настоящее время бесплодие в браке важный аспект социально-демографической политики любого государства, в том числе и в нашей стране. По определению Всемирной Организации Здравоохранения бесплодие в браке – это отсутствие желаемой беременности после 12 месяцев (или шести месяцев в случае возраста супруги старше 35 лет) регулярной половой жизни без контрацепции (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Международная классификация болезней, 11-й пересмотр (МКБ-11), Женева, ВОЗ, 2018). Данные о распространенности бесплодия во всем мире отсутствуют, по оценкам крупных демографических исследований, бесплодие в супружеских парах затрагивает почти 190 миллионов человек во всем мире (Agarwal A. et al., 2019) или по данным некоторых авторов от 8 до 12% пар репродуктивного возраста (Vander Borgh M., Wyns C., 2018). По данным ВОЗ с каждым годом число семейных пар, столкнувшихся с проблемой бесплодия увеличивается и тенденции к снижению этого показателя не наблюдается. При этом отмечается неравномерность распространения бесплодия в мире: в Европе и США этот показатель не превышает 15%, в нашей же стране количество бесплодных пар превысило эти значения и составляет около 17,5% (Жуков О.Б. и соавт., 2020). В структуре бесплодного брака традиционно большее внимание уделяется вопросу состояния женского репродуктивного здоровья (Pan M. et al., 2018). Однако стоит отметить, что за последние годы значительно выросла доля мужского бесплодия, удельный вес которого в настоящее время составляет 30-60% (Аляев Ю.Г. и соавт., 2017; European Association of Urology, EAU 2020). Отсюда очевиден вывод: оценка репродуктивного потенциала мужчины – необходимое условие решения проблемы бесплодного брака в целом. Мужское бесплодие вызывается значительным рядом причин. К ним относятся: нарушение в гормональной регуляции сперматогенеза, инфекции добавочных половых желез, аномалии развития органов репродуктивной системы, варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле), эякуляторные нарушения (анэякуляция, ретроградная эякуляция), аутоиммунная форма мужского бесплодия, отдельно стоит отметить отсутствие явной причины патоспермии (идиопатическое мужское бесплодие) (Клинические рекомендации Российского

общества урологов по диагностике и лечению мужского бесплодия 2019; European Association of Urology, EAU, 2020). Именно идиопатическое бесплодие стоит отметить отдельно, так как в настоящее время сохраняется высокий процент именно мужского бесплодия неясной этиологии, по данным разных источников его доля достигает 75% (Zegers-Hochschild F. et al., 2017; Fainberg J., Kashanian J., 2019]. Среди возможных факторов, лежащих в основе идиопатического мужского бесплодия рассматриваются вредные привычки (злоупотребление алкоголем, табакокурение), хронические стрессы в том числе психоэмоциональные, снижение физической активности, нерациональное питание, ожирение. Нарушения фертильности мужчины, обусловленные воздействием вышеописанных неблагоприятных факторов, в настоящее время являются одной из актуальных проблем современной урологии. Все чаще встречаются результаты современных эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют о том, что возросший удельный вес мужского бесплодия неразрывно связан с «неинфекционной эпидемией XXI века»: метаболический синдром и ожирение (Leisegang K., Dutta S., 2021). Однако не только ожирение негативно сказывается на мужской репродуктивной функции. Неадекватные диетические привычки такие как нерегулярность питания или снижение калорийности, низкое потребление антиоксидантов и дефицит питательных веществ так же выявляются при мужском факторе бесплодия (El Wahab Saleh A.A. et al., 2020]. Системная гигиеническая оценка питания мужчин с установленным диагнозом бесплодие, а также оценка насыщенности организма основными макро и микронутриентами как потенциально устранимый фактор ухудшения параметров эякулята необходимы для разработки программы профилактики и коррекции, ассоциированного с ними мужского бесплодия.

Степень разработанности темы исследования

Для адекватного функционирования репродуктивной системы обязательны нормальный уровень гормонов и содержания микронутриентов (Gabrielsen J.S., Tanrikut C., 2016). Однако за последние годы отмечен дисбаланс в потреблении макро и микронутриентов, дефицит многих витаминов и микроэлементов (Mortimer D., 2013). Пищевые дисбалансы массово распространены в нашей стране, по некоторым веществам охватывают до 97% населения, данные изменения актуальны и для Омской области, что находит отражение в эпидемиологических исследованиях питания в нашем регионе (Юнацкая Т.А., Турчанинова М.С., Костина Н.Н., 2015).

В настоящее время недостаточная обеспеченность организма необходимыми витаминами и микроэлементами – проблема большинства цивилизованных стран (Salas-Huetos A. et al., 2017).

В отличие от других факторов риска бесплодия (генетических, эндокринных и др.), которые иногда не могут быть подвержены коррекции, диетические факторы, дефицит микронутриентов представляют потенциальную возможность для вмешательства (Gabrielsen J.S., Tanrikut C., 2016). Соблюдение принципов здорового питания является безопасным средством коррекции параметров эякулята (Salas-Huetos A. et al., 2017). Но картина взаимосвязи между питанием и фертильностью мужчин далека от полной. В связи с чем необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, как регуляция потребления некоторых микронутриентов влияет не только на параметры спермы, но и на наступление беременности.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с идиопатическим мужским бесплодием путем коррекции дефицита микронутриентов.

Задачи исследования

1. Повысить точность выделения группы пациентов с идиопатическим мужским бесплодием путем повышения качества диагностики воспалительных заболеваний органов мужской репродуктивной системы.
2. Изучить алиментарный статус пациентов с мужским бесплодием в сравнении со здоровыми лицами.
3. Выявить микронутриенты, факт дефицита которых критически связан с идиопатическим мужским бесплодием.
4. Оценить эффективность персонифицированной коррекции дефицита микронутриентов на показатели эякулята пациентов с идиопатическим мужским бесплодием и наступление спонтанной беременности у пары.

Научная новизна исследования

Впервые на территории Омской области проведена комплексная оценка структуры питания мужчин с диагнозом бесплодие, выявлены основные нарушения в суточном рационе, определены ключевые аспекты необходимой коррекции.

Разработана методика подготовки к исследованию микробиоты эякулята, позволяющая повысить эффективность выявления микроорганизмов при бактериологическом исследовании спермы.

Выполнена оценка уровня основных витаминов и микроэлементов бесплодных мужчин в сравнении со здоровыми лицами. Выявлены микронутриенты, дефицита которых критически связан с идиопатическим мужским бесплодием.

Проведена коррекция уровня микронутриентов сообразно выявленным дефицитам. Персонализированная коррекция дефицита микронутриентов показала свою эффективность в сравнении с приемом многокомпонентных препаратов.

Доказана эффективность персонализированной коррекция дефицита микронутриентов в сравнении с приемом многокомпонентных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Для практического здравоохранения представлены данные о корреляционной связи пищевых предпочтений и показателей спермограммы у мужчин с бесплодием, что необходимо для разработки рекомендаций по пищевому поведению пациентов с идиопатической формой мужского бесплодия.

Для клинической практики разработан, представлен и внедрен метод подготовки к бактериологическому исследованию эякулята, показавший высокий уровень эффективности выявления бактериоспермии.

Методика персонализированной коррекции дефицита микронутриентов, как метод достоверно улучшающий качество эякулята и приводящий к большему числу беременностей в сравнении с приемом многокомпонентных препаратов внедрен в практическую работу врача уролога-андролога БУЗОО «городской клинический перинатальный центр»

Положения, выносимые на защиту

1. Структура питания мужчин с диагнозом бесплодие является несбалансированным и нерациональным. Имеет место дисбаланс потребления основных макро- и микронутриентов. Выявлены ключевые аспекты необходимой коррекции.
2. Применение ректальных суппозиторий азоксимера бовгиалуронидазы 3000 МЕ через день № 5 позволяет повысить эффективность выявления микроорганизмов при бактериологическом исследовании эякулята у пациентов с идиопатической формой мужского бесплодия.

3. У пациентов с идиопатической формой мужского бесплодия дефицит микронутриентов не носит тотальный характер, имеет место изолированный дефицит определенных витаминов и микроэлементов.
4. Разработанная на основе выявленных дефицитов методика персонифицированной коррекция достоверно эффективнее улучшает показатели спермограммы и приводит к большему количеству беременностей в сравнении с приемом многокомпонентных препаратов.

Апробация и внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу врача уролога-андролога городского клинического перинатального центра г. Омска.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при проведении занятий у клинических ординаторов и тематического усовершенствования врачей–урологов и смежных специальностей.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: диплом за 1 место на конкурсе молодых ученых в рамках VI Конгрессе урологов Сибири (Алтайский край, г. Белокуриха, 4-5 мая 2017); на XIV конгрессе «Мужское здоровье» (г. Сочи, апрель 2018); постерный доклад на X конгрессе европейской ассоциации андрологов (г. Будапешт, Венгрия, октябрь 2018); на заседаниях омского отделения РОУ (г. Омск, 2019, 2020); XX конгрессе Российского общества урологов (онлайн, 26-29 ноября 2020); доклад на конференции «Андрологические аспекты репродуктивного здоровья» (г. Омск, 02 декабря 2020); IX доклад на Конгрессе урологов Сибири (г. Новосибирск, 15 мая 2021); доклад на заседании ДОК «АСПЕКТ» (г. Омск, 01 июля 2021).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании кафедры хирургических болезней и урологии ДПО, кафедры общей хирургии, кафедры госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи, кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 29.10.2021г).

Степень достоверности результатов

Высокая степень достоверности результатов подтверждается достаточным объемом материала, использованием современных методов исследования и адекватных критериев для статистической обработки результатов.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликованы 8 научных статей, 4 из них опубликованы в журналах по перечню ВАК, 3 из них в журналах Scopus.

Количество и качество печатных работ соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335 и от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора в исследование

Автор лично разработал план и дизайн исследования. Проанализировал отечественную и зарубежную литературу. Автором самостоятельно выполнялся отбор пациентов для участия в исследовании, клиническое обследование пациентов, клиническая часть исследований. Автором проведена статистическая обработка с интерпретацией полученных данных, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа представлена на 114 страницах машинописного текста, в работе присутствует 13 таблиц, 10 рисунков. Структура диссертации включает в себя введение, литературный обзор, четыре главы собственных клинических исследований, результаты исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает 169 литературных источников, из них – 21 отечественный и 148 зарубежных источников.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.13 – урология и андрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось в период с 2016 г. по 2020 г. на клинической базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр».

Всего в исследование было включено 337 человека в возрасте от 22 до 53 лет.

Проведение диссертационного исследования было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 81 от 26.09.2016 г.)

Все этапы исследования проведены на основе правил доказательной медицины, с соблюдением этических принципов клинических исследований.

Для достижения поставленной в диссертационном исследовании цели нами был разработан и реализован дизайн исследования, состоящий из четырех последовательно проведенных этапов.

Дизайн исследования

I этап – повышения точности выделения группы пациентов с идиопатическим мужским бесплодием путем повышения качества диагностики воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы (клиническое проспективное исследование).



Рисунок 1 – I этап исследования

II этап – изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием (случай-контроль).

Мужчины с бесплодием (n=36). Путем анкетирования проведен анализа частоты потребления пищи и суточного воспроизведения питания (рекомендованными ФИЦ питания и биотехнологии для эпидемиологических исследований питания).

III этап – выявление микронутриентов, факт дефицита которых критически связан с идиопатическим мужским бесплодием (случай-контроль).

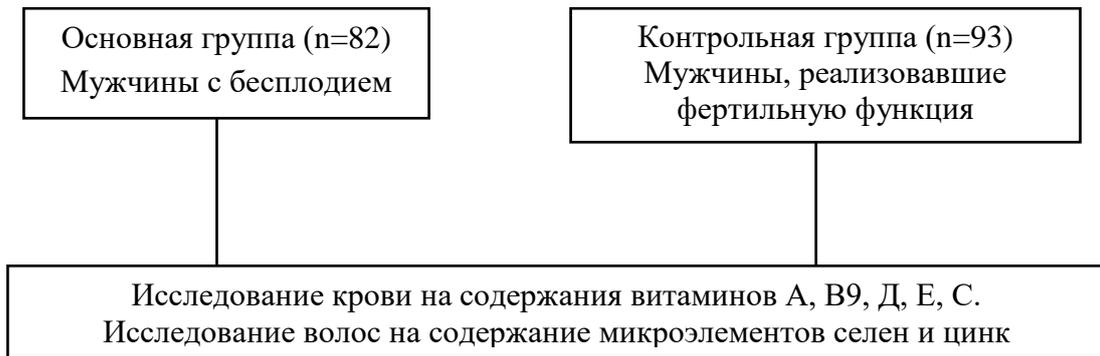


Рисунок 2 – III этап исследования

IV этап – коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием (клиническое проспективное исследование).

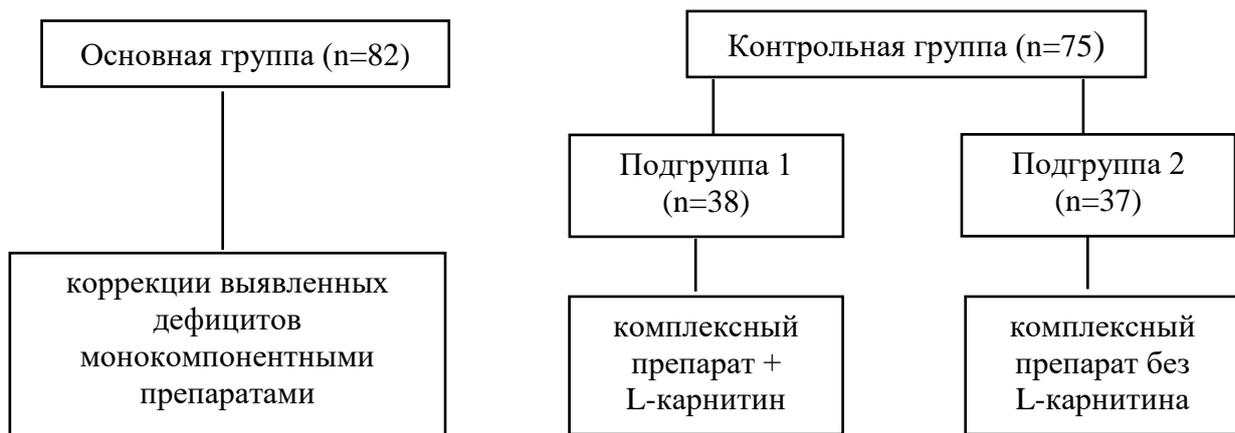


Рисунок 3 – IV этап исследования

На первом этапе для более точной и корректной диагностики мужского бесплодия путем повышения результативности обнаружения микроорганизмов было проведено клиническое проспективное исследование. Объектами исследования явились 87 мужчин в возрасте от 22 до 41 года, с установленным диагнозом мужское бесплодие, рандомизированные на две группы. В основной группе (n=41) перед микробиологическим исследованием эякулята применяли ректальные суппозитории бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ по 1 суппозиторию через день № 5. В контрольной группе (n=46) сбор эякулята проводили без какой-либо дополнительной предварительной подготовки.

На втором этапе с целью изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием выполнено исследование случай-контроль. В исследовании приняли участие мужчины (n=36). Фактическое питание исследовалось методами «анализа частоты потребления пищи и суточного воспроизведения питания (рекомендованными ФИЦ питания и биотехнологии для эпидемиологических исследований питания)».

На третьем этапе исследования для выявления критически значимых дефицитов проведено исследование случай-контроль, в котором объектом проведенного исследования являлись две группы мужчин в возрасте от 22 до 53 года, Основная группа (n=82): мужчины, с установленным диагнозом мужское бесплодие. Контрольную группу составили мужчины (n=93) реализовавшие свою фертильную функцию (на момент участия в исследовании жены на III триместре беременности). Предметом этой части исследования явилась сравнительная оценка содержания витаминов А, В9, Д, Е, С в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также исследование волос на содержание микроэлементов селена и цинка методом атомно-адсорбционной спектрометрии.

На четвертом этапе исследования проведено клиническое исследование, целью которого являлась оценка эффективности коррекции выявленных дефицитов монокомпонентными препаратами. В исследовании участвовало 157 пациентов с диагнозом идиопатическое мужское бесплодие. Участникам исследования определяли уровень содержания витаминов А, В9, Д, Е, С в крови и исследовали волосы на содержание селена и цинка методом атомно-адсорбционной спектрометрии. В дальнейшем все пациенты были рандомизированы на две группы. В основной группе (n=82) в соответствии с выявленными дефицитами проводили персонифицированную коррекцию уровня микронутриентов путем назначения конкретных монокомпонентных препаратов. Назначались препараты в максимально разрешенных суточных дозировках (согласно официальной инструкции к препарату). В зависимости от выявленных дефицитных состояний пациентам основной группы исследования были назначены одно или несколько следующих веществ: Витамин Е 100 мг × 1 р/день; Витамин С 250 мг × 2 р/день; Цинка пиколинат 22 мг 1 р/день; Селен 100 мкг 1 р/день. Контрольную группу (n=75) дополнительно рандомизировали на подгруппы: в подгруппе 1, состоявшей из 38 участников исследования, в качестве эмпирической терапии мужского бесплодия назначен комплексный препарат, содержащий L-

карнитин. В подгруппе 2 (n=37) пациенты принимали комплексные поливитаминовые препараты без L-карнитина в своем составе. В основной группе и подгруппах 1 и 2 курс лечения составил 3 месяца

Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10 и MS Excel 2010. Статистическая обработка данных расчета достоверности различия показателей до и после лечения проводилась с помощью критерия Уилкоксона, Фишера, сравнение между группами проводилось с помощью непараметрического метода U-теста Манна–Уитни. Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ

I этап – повышения результативности обнаружения микроорганизмов в эякуляте пациентов с мужским бесплодием

Положительный результат культурального исследования в основной группе получен у 19 (46,3%) исследуемых. У восьми участников исследования из контрольной группы получен клинически значимый рост микрофлоры при бактериологическом исследовании эякулята (17,4%; $\chi^2=4,47$, $p < 0,05$). В дальнейшем 36 пациентам контрольной группы исследования, у которых ранее не был получен клинически значимый рост микрофлоры предложено повторное микробиологическое исследование эякулята по протоколу основной группы. По данным повторных посевов у 12 участников исследования (33% больных со стерильным эякулятом после первичного бактериологического исследования в контрольной группе) получен клинически значимый рост микрофлоры. Таким образом, частота обнаружения бактерий в эякуляте в контрольной группе послевторого этапа оказалась сопоставимой с показателем основной группы (43,5 и 46,3% соответственно, $p=0,87$).

II этап – изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием

По результатам гигиенической оценки питания исследуемых мужчин определено избыточное потребление жиров на 64,3% и белков на 35,7%, которое привело к превышению общей энергетической ценности суточного рациона. Баланс белки: жиры: углеводы был нарушен за счет избытка в рационе жиров и составил 1: 1,3: 4,0 что является фактором риска мужского бесплодия. При этом отмечено высокое

потребление насыщенных, мононенасыщенных жирных кислот, при выявленном недостаточном потреблении полиненасыщенных жирных кислот. При рекомендуемых величинах отношения $\omega 6/\omega 3$ 5-10 в группе исследования оно составило 13,2.

При оценке витаминного состава суточного рациона выявлен катастрофический дефицит потребления витамин Д, недостаток которого оценен в 91,3%, при этом дефицит потребления витамина Д выявлен у 100% мужчин. Однако полученные данные о выраженности и распространенности недостатка потребления витамина Д отражают общероссийскую тенденцию и схожи с полученными результатами гигиенической оценки питания иных групп населения. Помимо дефицита витамина Д так же выявлен недостаток потребления в рационе витамина А (у 64,3% мужчин), фолиевой кислоты (51%), бета-каротина (42,9%), витамина РР (50%), биотина (у 50% респондентов).

Оценка минерального состава выявила недостаточное потребление селена и цинка, недостаток поступления которых выявлен у 50% исследуемы. При этом дефицит потребления селена 22,3%, цинка 8,6%, от величины физиологической потребности, йода (недостаток потребления у 42,9% участников исследования).

Определены прямые и обратные сильные корреляционные связи с высоким уровнем достоверности. Выявлены статистически значимые связи между потреблением отдельных продуктов питания, микронутриентов и показателями спермограмм:

- достаточное потребление продуктов богатых пищевым железом ($p=0,037$), витамином РР ($p=0,037$), омега-3 – линоленовой кислоты ($p=0,037$) обеспечивало большую концентрацию живых сперматозоидов;
- большее потребление яиц (но не более 10 яиц в неделю) ($p=0,037$) и продуктов богатых фосфолипидами ($p=0,037$) обеспечивало большую концентрация прогрессивно подвижных сперматозоидов;
- чем больше в рационе мужчины было овощей и фруктов ($p=0,015$), а также потребление витамина Д ($p=0,037$) и витамина В 12 ($p=0,037$), тем выше была концентрация прогрессивно подвижных сперматозоидов;
- потребление ПНЖК ($p=0,047$) напрямую определяло концентрацию сперматозоидов;
- потребленных продуктов растительного происхождения ($p=0,041$) и пищевых волокон ($p=0,003$) напрямую регулировали объем эякулята;

- чем больше в рационе питания мужчины было продуктов богатых витаминами С ($p=0,023$), тем меньше в спермограмме определялось количество неподвижных сперматозоидов;
- чем больше в рационе питания мужчин с бесплодием присутствовало каш, макарон ($p=0,027$), а также продуктов богатых фосфором ($p=0,036$), биотином (витамин Н) ($p=0,014$), молибденом ($p=0,003$), холином ($p=0,036$), витаминами А ($p=0,014$) и В2 ($p=0,003$), тем меньше количество малоподвижных форм сперматозоидов.

Таким образом нарушение структуры питания приводит к дисбалансу содержания уровня тех или иных витаминов и микроэлементов. Так же эти микронутриенты входят в состав многокомпонентных препаратов, которые используются в эмпирическом лечении идиопатического мужского бесплодия.

III этап – выявление критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием

Проведен сравнительный анализ содержания витаминов А, В9, Д, Е, С в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также исследование волос на содержание микроэлементов селена и цинка методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Полученные данные представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Сравнение уровня витаминов в основной и контрольной группах

Исследуемый параметр (кровь)	Основная группа	Контрольная группа	p
Витамин А (мкг/мл)	0,45±0,11	0,43±0,08	p=0,3237
Витамин В9 (нг/мл)	7,79±2,08	7,90±2,69	p=0,9968
Витамин С (мкг/мл)	3,56±0,94	9,19±3,64	p=0,000001
Витамин Д (нг/мл)	24,0±7,78	25,3±9,78	p=0,9304
Витамин Е (мкг/мл)	5,39±1,29	8,96±2,23	p=0,00001

Таблица 2 – Сравнение уровня микроэлементов в основной и контрольной группах

Исследуемый параметр (волосы)	Основная группа	Контрольная группа	p
Селен (мкг/г)	1,11±0,20	0,99±0,29	p=0,000001
Цинк (мкг/г)	160,91±36,93	184,42±43,56	p=0,0001

По уровню содержания в крови витаминов А, Д и В9 статистически значимых отличий в основной и контрольной группах не выявлено.

Достоверное различие выявлено по уровню витамина С и витамина Е, а также микроэлементов: селен и цинк. Полученные данные о выявленных дефицитных состояниях витаминов и микроэлементов отражают картину нарушенного пищевого баланса мужчин с бесплодием. Результаты, полученные в нашем исследовании, соотносятся с данными, которые встречаются в зарубежных исследованиях и демонстрирует общероссийскую тенденцию.

В то время как большое количество исследований говорят о витамине Д, как о важнейшем факторе, определяющем нормальный сперматогенез статистически значимого различия между содержанием витамина Д в крови у пациентов из основной и контрольной групп исследования не выявлено, что в комплексе не повлияло на реализацию фертильной функции мужчин из контрольной группы. Низкое содержание витамина Д как у здоровых мужчин, так и у пациентов с бесплодием вызывает особую обеспокоенность, ввиду невозможности достаточного (в сравнении с физиологическими потребностями) эндогенного синтеза витамина Д в организме человека, в условиях географического положения Омской области.

Выявленное достоверное различие содержания витаминов Е и С в крови рассматриваются как фактор риска развития мужского бесплодия. Дефицит этих микронутриентов является фактором риска повреждение ДНК сперматозоидов, снижает подвижность сперматозоидов и их морфологию, а антиоксидантные добавки, особенно комбинация антиоксидантов, могут эффективно улучшить параметры эякулята у мужчин с бесплодием. Нами определены достоверные критически значимые различия по содержанию конкретных микронутриентов у мужчин с бесплодием и мужчин, реализовавших свою фертильную функцию. Таким образом, недостаточная насыщенность определенными витаминами и микроэлементами может рассматриваться, как фактор приводящий к мужскому бесплодию, а коррекция выявленных дефицитных состояний может рассматриваться как патогенетически обоснованный метод коррекции патоспермии.

IV этап – коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием

В обеих группах исследования проведена коррекция патоспермии. В основной группе зависимости от выявленных дефицитных состояний были назначены одно или

несколько следующих веществ: Витамин Е 100 мг × 1 р/день; Витамин С 250 мг × 2 р/день; Цинка пиколинат 22 мг 1 р/день; Селен 100 мкг 1 р/день.

В Контрольной группе исследования проведена эмпирическая терапия комплексными препаратами, свободно реализуемыми в аптечной сети:

- в подгруппе 1 назначен комплексный препарат, содержащий L-карнитин;
- в подгруппе 2 в качестве терапии был использован комплексный поливитаминный препарат без L-карнитина.

Проведен анализ динамики показателей спермограмм пациентов на фоне коррекциив течение трех месяцев. Полученные данные представлены в таблицах 3-5.

Таблица 3 – Динамика показателей спермограмм в основной группе

Показатель	До лечения	После лечения	p
Объем эякулята (мл)	3,3±1,4 (3,1; 2,9-3,6)	3,6±1,0 (3,7; 3,4-3,9)	p=0,021
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	54,6±46,2 (45; 44,5-64,8)	60,0±28,2 (56,8; 53,8-66,2)	p=0,015
Общее кол-во сперматозоидов (млн)	152,0±117,9 (135; 126,1-177,9)	216,0±104,7 (200; 193,8-239,8)	p=0,00004
Общая подвижность, %	34,8±12,6 (32; 32,0-37,5)	50,3±10,0 (49,5; 48,1-52,5)	p=0,00001
Прогрессивная подвижность, %	21,2±8,8 (19,8; 19,2-23,1)	34,9±12,9 37; 32,0-37,7)	p=0,00006
Морфология, % по Крюгеру	2,1±0,7 (2; 1,9-2,3)	3,4±1,0 (3; 3,2-3,7)	p=0,00007
Примечание – все значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (медиана; 95% доверительный интервал).			

Таблица 4 – Динамика показателей спермограмм в подгруппе 1

Показатель	До лечения	После лечения	p
Объем эякулята (мл)	2,9±1,1 (2,9; 2,5-3,3)	3,2±1,1 (2,8; 2,8-3,6)	p=0,355

Продолжение таблицы 4

Показатель	До лечения	После лечения	p
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	66,2±47,8 (54,8; 50,5-81,9)	73,6±52,8 (51,6; 56,2-90,9)	p=0,815
Общее кол-во сперматозоидов (млн)	190,6±123,6 (168,4; 150,0-231,3)	253,1±235,9 (187,7; 175,5-330,6)	p=0,727
Общая подвижность, %	33,5±10,3 (36,3; 30,0-36,9)	41,7±15,4 (39,8; 36,7-46,8)	p=0,044
Прогрессивная подвижность, %	19,1±11,8 (22,0; 15,2-23,1)	29,5±13,0 (31,5; 25,2-33,8)	p=0,001
Морфология, % по Крюгеру	2,1±0,9 (2; 1,8-2,4)	2,7±0,9 (3; 2,4-3,0)	p=0,013

Таблица 5 – Динамика показателей спермограмм в подгруппе 2

Показатель	До лечения	После лечения	p
Объем эякулята (мл)	3,2±1,5 (3,0; 2,7-3,7)	3,5±1,6 (3,0; 2,9-4)	p=0,657
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	58,7±51,6 (46,1; 41,4-75,9)	67,6±52,5 (40,8; 50,0-85,1)	p=0,452
Общее кол-во сперматозоидов (млн)	173,9±139,9 (131,9; 127,2-220,6)	216,1±177,3 (187,7; 157,0-275,3)	p=0,358
Общая подвижность, %	37,6±9,6 (41,7; 34,4-40,8)	45,2±14,0 (43,8; 40,5-49,9)	p=0,019
Прогрессивная подвижность, %	23,2±12,0 (23,1; 19,2-27,2)	34,2±12,3 (32,9; 30,0-38,3)	p=0,001
Морфология, % по Крюгеру	2,5±0,9 (3; 2,2-4)	3,2±0,8 (3; 3,0-3,6)	p=0,004
Примечание – все значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (медиана; 95% доверительный интервал).			

В основной группе исследования на фоне персонафицированной коррекция микронутриентного дефицита отмечено достоверное улучшение всех параметров эякулята, включающих объем эякулята, концентрация, количество сперматозоидов, общей и прогрессивной подвижности, а также морфологии сперматозоидов.

В подгруппе 1 и 2 на фоне проводимого лечения комплексными препаратами не отмечено достоверного улучшения объема эякулята, концентрации и общего количества сперматозоидов. Однако выявлен статистически значимый рост общей и прогрессивной подвижности, а также отмечен достоверный рост числа морфологически нормальных сперматозоидов.

Однако отдельно стоит отметить степень выраженности динамики роста показателей общей подвижности, прогрессивной подвижности и морфологии сперматозоидов во всех группах, которая в основной группе исследования выше в сравнении с контрольными подгруппами 1 и 2 (представлена на рисунках 4-6).

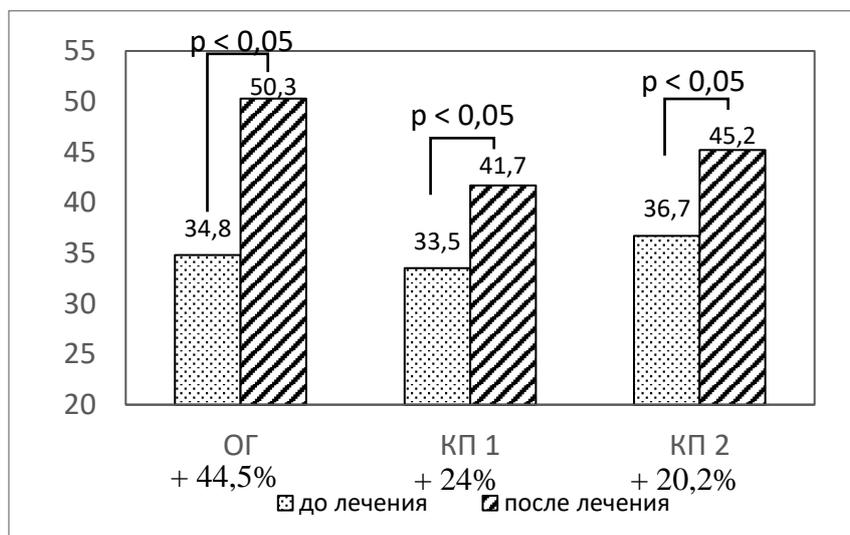


Рисунок 4 – Динамика роста общей подвижности сперматозоидов в группах исследования

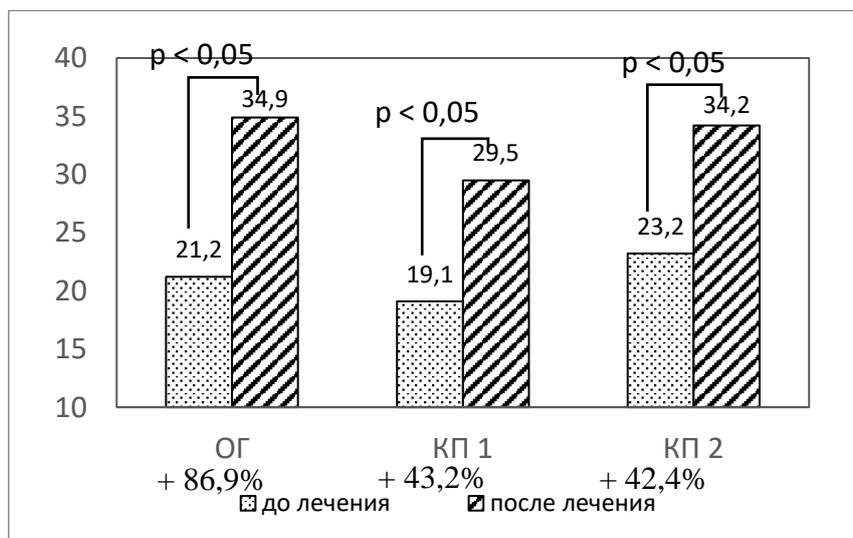


Рисунок 5 – Динамика роста прогрессивной подвижности сперматозоидов в группах исследования

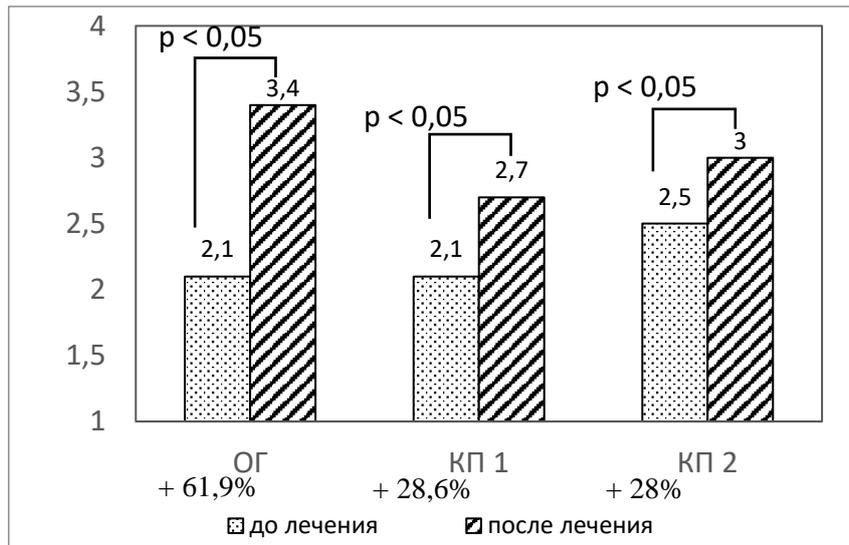


Рисунок 6 – Динамика роста морфологии сперматозоидов в группах исследования

Особый интерес представляют пациенты с сочетанием нарушения трех основных показателей спермограммы – ОАТ-синдром. В основной группе произошло снижение доли пациентов с олигоастенотератозооспермией с 7 человек до 0 ($\chi^2=6,72$; $p<0,001$). Статистически значимого уменьшения доли пациентов с ОАТ-синдромом в подгруппе 1 и подгруппе 2 не произошло.

Динамика распределения пациентов по признаку наличия/отсутствия олиго-, астено- или тератозооспермии представлена на рисунках 7-9.

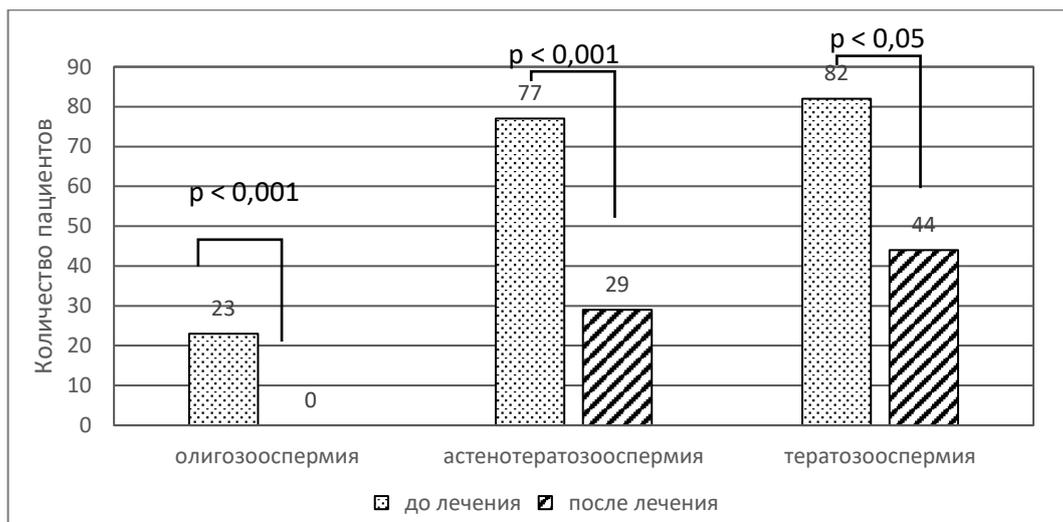


Рисунок 7 – Количество пациентов с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией в основной группе до и после лечения

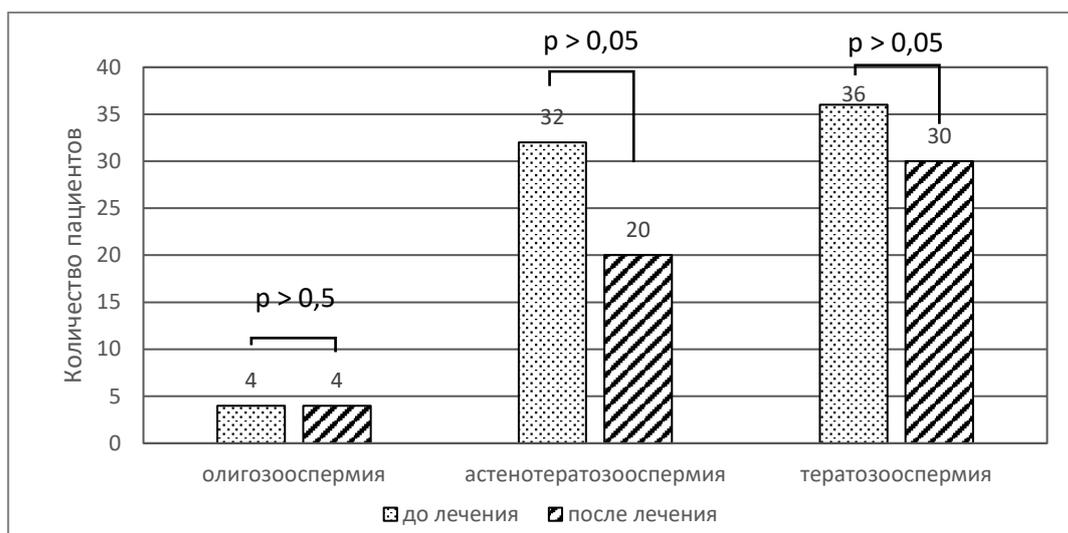


Рисунок 8 – Количество пациентов с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией в подгруппе 1 до и после лечения

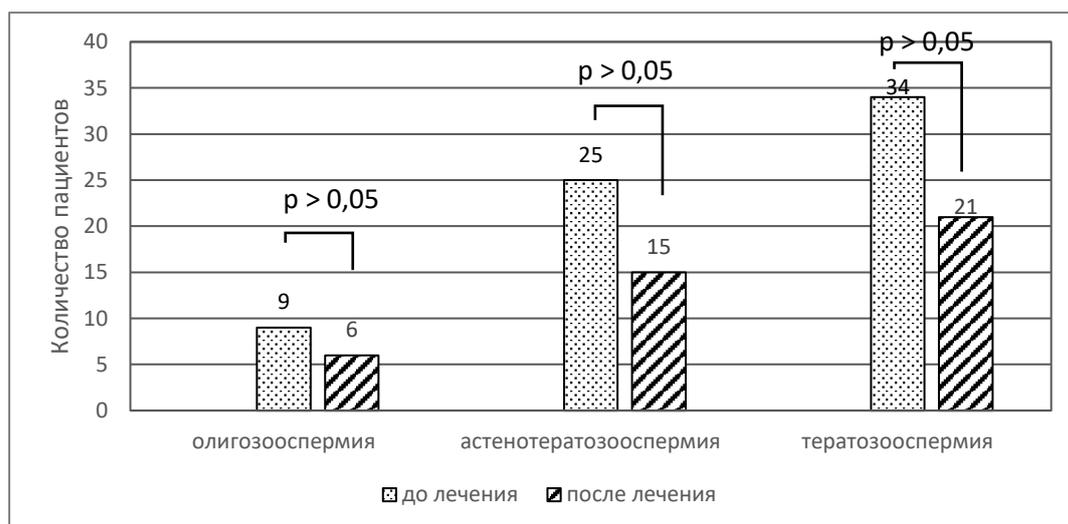


Рисунок 9 – Количество пациентов с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией в подгруппе 2 до и после лечения

В основной группе произошло снижение доли пациентов с олигозооспермией с 23 человек до 0 ($p < 0,001$), астенозооспермией с 77 до 29 ($p < 0,001$) и тератозооспермией с 82 до 44 ($p < 0,05$). Достоверного изменения распределения доли пациентов с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией в обеих подгруппах не произошло.

Наступление беременности оценивалось в течение 6 месяцев от начала проводимого лечения. В основной группе беременность наступила в 18 парах (21,9%) из

82. Данный показатель достоверно выше в сравнении с обеими контрольными подгруппами. В подгруппе 1 зафиксировано два случая (5,2%) из 38 ($\chi^2=3,94$, $p<0,05$), в подгруппе 2 беременность наступила в одной паре (2,7%) из 37 ($\chi^2=5,48$, $p<0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Предварительное применение ректальных суппозиториев бовгиалуронидазы азоксимера на этапе поиска причин мужского бесплодия способствует достоверному повышению в 4,1 раза (95% CI 1,54-10,92; $p=0,0346$) результативности бактериологического анализа эякулята и позволяет улучшать качество диагностики воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы.
2. Фактическое питание пациентов с идиопатическим бесплодием является нерациональным, несбалансированным за счет избыточной энергетической ценности, избытка потребления жиров на 64,3%, белков на 35,7%; избыточного отношения $\omega 6/\omega 3$ жирных кислот 13,2; превышения в 3,4 раза поступления натрия; недостатка потребления пищевых волокон. Дефицит потребления витамина Д выявлен у 100% пациентов на 91,3% от суточной потребности; у 85,7% участников исследования выявлен дефицит потребления фолиевой кислоты на 51,0% от суточной потребности; витамина А 35,6% от суточной потребности у 64,3% участников исследования; дефицита потребления селена и цинка выявлен у 50,0% исследуемых мужчин, а дефицит потребления составил 22,3% и 8,6% от суточной потребности соответственно.
3. У пациентов с идиопатическим мужским бесплодием отсутствует дефицит витаминов А ($p=0,3237$), В9 ($p=0,9968$) и их уровни достоверно не отличаются от уровня в группе здоровых мужчин. Уровень содержания витамина Д в сыворотке крови у пациентов с идиопатическим мужским бесплодием и мужчин, реализовавших свою фертильную функцию, достоверно не отличается, однако в обеих группах выявлен его недостаток. Выявлено более низкое содержание витаминов С в 2,6 раза ($p=0,00001$) и Е в 1,7 раза ($p=0,00001$) в сыворотке крови и микроэлементов селен ($p=0,00001$) и цинк ($p=0,0001$) в волосах в группе с идиопатическим мужским бесплодием и группе реализовавших свою фертильную функцию.

4. Персонализированная коррекция дефицита микронутриентов монокомпонентными препаратами при идиопатическом мужском бесплодии статистически значимо улучшает параметры эякулята (объем эякулята на 9,1% ($p=0,021$), концентрация сперматозоидов на 9,8% ($p=0,015$), общее количество на 42,1% ($p=0,00004$), общая подвижность на 44,5% ($p=0,00001$), прогрессивная подвижность на 86,9% ($p=0,00006$) и морфология сперматозоидов на 61,9% ($p=0,00007$) в сравнении с комплексными препаратами как содержащими, так и не содержащими L-карнитин и увеличивает долю беременностей в естественном цикле в 5,48 раз (95% CI (1,684-17,8); $p=0,047$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с мужским бесплодием целесообразно проведение предварительной подготовки ректальными суппозиториями азоксимера бовгиалуронидазы 3000 МЕ через день № 5 с целью повышения эффективности выявления микроорганизмов при бактериологическом исследовании эякулята.
2. При подозрении на идиопатический характер нарушений у мужчин с бесплодием целесообразно определять уровни витаминов С, Е и микроэлементов селен и цинк с целью возможной коррекции дефицитных состояний, как метод улучшения параметров эякулята и лечения мужского бесплодия.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

1. Цуканов, А.Ю. Коррекция дефицита микронутриентов у пациентов с идиопатической формой мужского бесплодия / А.Ю. Цуканов, Д.А. Сатыбалдин // Материалы XVII конгресса Российского общества урологов. – Москва, 2017. – С. 420.
2. Цуканов, А.Ю. Микронутриентная насыщенность у пациентов с патоспермией в сравнении со здоровыми лицами / А.Ю. Цуканов, Д.А. Сатыбалдин // Материалы XVII конгресса Российского общества урологов. – Москва, 2017. – С. 420.
3. Юнацкая, Т.В. Оценка связи характера питания и показателей эякулята мужчин с идиопатическим бесплодием / Т.В. Юнацкая, А.Ю. Цуканов, Д.В. Турчанинов, Д.А. Сатыбалдин // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № S5. – С. 50-51.
4. **Цуканов, А.Ю. Повышение результативности микробиологического исследования эякулята при диагностике причин мужского бесплодия / А.Ю. Цуканов, Д.А. Сатыбалдин, С.П. Семикина // Урология. – 2019. – № 6. – С. 26-30.**
5. Юнацкая, Т.В. Особенности фактического питания и их связь с характеристиками эякулята у мужчин с идиопатическим бесплодием: потенциал алиментарной профилактики и коррекции / Т.В. Юнацкая, А.Ю. Цуканов, Д.В. Турчанинов, Д.А. Сатыбалдин // Гигиена и санитария. – 2019. – № 7. – С. 788-792.
6. Цуканов, А.Ю. Микронутриентный дефицит у мужчин с бесплодием / А.Ю. Цуканов, А.В. Турчанинов, Д.А. Сатыбалдин, Т.А. Юнацкая, К.Н. Соколов // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 2. – С. 58-63.
7. Цуканов, А.Ю. Персонализированная коррекция микронутриентного дефицита как лечебная тактика улучшения качества эякулята при идиопатическом бесплодии / А.Ю. Цуканов, Д.А. Сатыбалдин // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 143-150.
8. Evaluation of micronutritional status in patients with idiopathic male infertility / A. Tsukanov, D. Turchaninov, T. Junackaja, D. Satybaldin, N. Rudchenko // Сборник тезисов X конгресса европейской ассоциации андрологов, 10-13 октября, 2018 г. – Будапешт, 2018. – С. 97.