

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Ясинецький Микола Олександрович**

УДК 616.699+618.179]-058.84-08:[616.6+618.1]-022.7

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВПЛИВ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ НА РЕПРОДУКТИВНУ  
ФУНКЦІЮ ПОДРУЖНИХ  
ПАР І МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ЇЇ ПОРУШЕННЯ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеню доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ М.О. Ясинецький  
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Нікітін Олег Дмитрович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Ясинецький М.О.* Вплив урогенітальних інфекцій на репродуктивну функцію подружніх пар і можливості корекції її порушення – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина в галузі знань 22 – Охорона здоров'я. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2024.

### **Обґрунтування вибору теми дослідження.**

З огляду на те, що в Україні зберігаються низькі показники народжуваності: сумарний коефіцієнт народжуваності на початок 2017 року становив 1,37 дитини на 1 жінку, а на початок 2021 року - 1,16 дитини на 1 жінку та стрімко падає своєчасне обстеження чоловічої репродуктивної системи з комплексним дослідженням показників сперматозоїдів є безперечно необхідним етапом у виявленні та лікуванні чоловічого фактору.

Чоловіче безпліддя є багатофакторним синдромом, який включає різноманітні порушення та патологічні стани. На сьогоднішній день ідентифікуються десятки факторів, які можуть призвести до чоловічого безпліддя. Один з найпоширеніших чинників - інфекційний, який тісно пов'язаний з гострими та хронічними захворюваннями сечостатевої системи, негативним впливом навколишнього середовища, ендокринними та імунологічними розладами, а також генетичними аномаліями.

У більшості випадків мікроорганізми пошкоджують тканини репродуктивних органів, руйнують гематотестикулярний бар'єр, який відокремлює кров від гермінальних клітин, бере участь у регуляції сперматогенезу і забезпечує ізоляцію антигенних клітин сперматогенного епітелію від імунної системи організму. Пошкодження цього бар'єру є важливим фактором у виникненні порушень сперматогенезу (оліго-, терато- та азооспермія). *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* та *Mycoplasma hominis* є найпоширенішими збудниками

бактеріального уретриту.

Порушення цілісності слизової оболонки будь-якого генезу в зоні ураження розвиває запальну реакцію, впровадження мікроорганізмів і розвиток патологічного процесу. Внаслідок патологічного впливу бактерій на чоловіків відбувається зменшення об'єму та зміна хімічного та біохімічного складу сперми, збільшення її в'язкості та часу розрідження (віскозиготність), відхилення від норми рН. Знижується рухливість сперматозоїдів (астенозооспермія), порушується їх морфологія (тератозооспермія), виробляються антитіла до антиспермальних клітин класів IgG та IgA. Крім того, збільшується кількість пероксидазо-позитивних лейкоцитів (гнійних клітин), які продукують активні форми кисню і велику кількість цитокінів. Вони негативно впливають на функціональний стан сперматозоїдів, порушуючи їх здатність до запліднення, і викликають апоптоз сперматозоїдів.

Однак до теперішнього часу багато аспектів взаємозв'язку перенесених урогенітальних інфекцій і чоловічого безпліддя залишаються невивченими. Немає відомостей про особливості впливу на механізми розвитку інфертильності окремих етіологічних (мікробних) чинників, давності перенесеного запального процесу, одно- або двостороннього ураження придатків яєчок тощо. Відсутній алгоритм обстеження цієї категорії пацієнтів. Це гальмує розробку оптимальних підходів до терапії урогенітальних інфекцій і заходів профілактики розвитку інфертильності.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування урогенітальних інфекцій і профілактики його ускладнення – подружнього безпліддя, на основі вивчення закономірностей і механізмів розвитку цього виду порушення фертильності.

Відповідно до мети дослідження будуть вирішуватися такі **завдання**:

1. Встановити стан репродуктивної функції подружніх пар після перенесених урогенітальних інфекцій.
2. Вивчити особливості перебігу захворювань, що передаються статевим шляхом та їх вплив на фертильність залежно від етіологічних чинників

(трихомонадна, хламідійна, мікоплазменна та уреоплазменна інфекція).

3. Визначити характер і ступінь порушення фертильності залежно від давності перенесених уrogenітальних інфекцій.

4. Встановити вплив уrogenітальних інфекцій на фрагментацію ДНК сперматозоїдів та визначити шляхи корекції виявлених порушень.

5. Розробити принципи емпіричного лікування хворих з уrogenітальними інфекціями з метою профілактики безпліддя.

На першому етапі ми провели комплексне клініко-лабораторне обстеження у 145 пацієнтів чоловічої статі віком від 18 до 45 років із бездітних пар. Діагноз ґрунтувався на результатах комплексного клінічного та лабораторного обстеження.

Найчастішою скаргою були виділення з уретри. При цьому вони відзначені в 82,3% випадків (119 хворих). Вони мали слизовий характер або слизово-гнійний характер. Значна частина пацієнтів скаржилася на болючість у ділянці мошонки - 69,7% (101 пацієнт). Досить часто спостережувані пацієнти відзначали набряклість слизової і гіперемію губок уретри, що в деяких супроводжувалося збільшенням пахових лімфатичних вузлів.

Під час проведення молекулярно-біологічного, бактеріологічного, бактеріоскопічного методів отримано такі результати: уреоплазменну - 79 (54,4%), трихомонадну – 64 (44,1%), хламідійну інфекцію виявлено в 45 (31,1%) пацієнтів, мікоплазменну – 24 (16,5%) пацієнтів. У 145 пацієнтів на тлі виявлених інфекцій, що передаються статевим шляхом, також мали місце порушення сперматогенезу, що спричинили безпліддя. Тривалість безплідного шлюбу у спостережуваних хворих коливалася від 2 до 6 років, у середньому вона становила  $4,61 \pm 0,78$  року. Зменшення об'єму еякуляту (менше 2 мл) відзначалося у 60 (30,3%), пацієнтів.

Показники дослідження спермограми у віддалені терміни, які не відповідають нормативним показникам Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), виявлено у 81 (79,4%) пацієнта: у 64 (81%) пацієнтів, які перенесли епідидиміт викликаний інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (1 група), і у 17 (70,8%) пацієнтів із епідидимітом викликаним ІПСШ (2 група). Під час

дослідження спермограми встановлено, що єдиним показником, який відповідає параметрам, рекомендованим ВООЗ, майже у всіх хворих був час розрідження еякуляту.

Зменшення об'єму еякуляту (менше 2 мл) відзначалося в одній третині пацієнтів як 1-ї - у 24 (30,4%), так і 2-ї групи - у 9 (37,5%). У половині спостережуваних хворих була зміна кольору і рН еякуляту. Поодинокі для кожної групи пацієнтів випадки відхилення від норми в'язкості еякуляту не позначалися істотно на середніх величинах цих показників.

Відхиленнями, що зустрічалися частіше, були зміни концентрації та функціональних можливостей сперматозоїдів. Зменшення концентрації сперматозоїдів менше 20 млн/мл у всієї групи пацієнтів, які перенесли епідидиміт, відмічалось в 73 (70,9%) випадках: у 58 (73,4%) пацієнтів 1 групи і у 15 (62,5%) пацієнтів 2 групи.

Найчастіше як у 1, так і у 2 групі спостерігалася олігозооспермія 1 ступеня - у 41 (51,9%) і у 8 (33,3%) хворих відповідно. Олігозооспермія 2 ступеня мала місце у 10 (12,7%) пацієнтів 1 групи і у 4 (16,7%) пацієнтів 2 групи. Азооспермію виявляли частіше у хворих із перенесеним епідидимітом (2 група) - у 3 (12,5%) випадків, ніж у хворих, що перенесли епідидиміт (1 група) - у 7 (8,9%) випадків.

Виявлено залежність фертильних порушень від етіологічної причини, тяжкості та характеру перебігу захворювання - найбільша кількість випадків безпліддя була в разі уреаплазмової та хламідійної інфекції. Віддалені спостереження за хворими, які перенесли ППСШ, показали пряму залежність частоти інфертильності від термінів, що минули після купування гострої фази захворювання та ефективності лікування. Для запального процесу уреаплазменної та хламідійної етіології характерні глибші зміни в показниках концентрації, рухливості сперматозоїдів та якісного складу сперми.

Наступним етапом дослідили клінічний перебіг хронічних запальних захворювань статевих органів (ХЗЗСО) у жінок. Слід зазначити, що у більшості жінок обстежуваних груп – 78,0% (64 випадки), запальний процес не мав виражених клінічних ознак, у 22,0% перебігав майже безсимптомно, проте

супроводжувався частими (до 3-6 на рік) рецидивами. Ретельне вивчення анамнезу і аналіз клінічної симптоматики виявив, що 58,7% пацієнок досліджуваних груп відзначали у минулому загострення захворювання, що супроводжувалось певними клінічними проявами. В залежності від виявлених патогенних збудників, обстежувані жінки розподілені на групи. При проведенні тесту In Pouch™ у 30 (32,6%) пацієнок, які склали I групу спостереження, в біоматеріалі з піхви, було виявлено *Trichomonas vaginalis* в асоціаціях з іншими умовно-патогенними чинниками. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у зішкрібах з каналу шийки матки у 34 (37,0%) діагностовано *Chlamydia trachomatis* у полікомпонентних асоціаціях з іншою умовно-патогенною флорою, які увійшли до II групи спостереження. У 28(30,4%) обстежуваних жінок в біологічному матеріалі з шийки матки шляхом ПЛР ідентифіковано вірус папіломи людини (ВПЛ). Жінки з папіломавірусною інфекцією, асоційованою з умовно-патогенною флорою, склали III групу обстеження.

Встановлено, що крім патогенних збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, згубний вплив на репродуктивну функцію жінок чинять представники умовно-патогенної флори, серед яких провідні позиції займають молекути (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*) – 67,4%; *Enterococcus faecalis* – 44,6%; *Echerichia coli* – 38,0%; *Gardnerella vaginalis* – 26,0% випадків, при максимальному зниженні у вагінальному вмісті кількості або, навіть, відсутності *Lactobacillus spp.* Отже, в генезі патологічних змін, що відбуваються в урогенітальному тракті, лежать мікст-інфекції, що потенційно утруднює діагностику і негативно впливає на результати лікування асоційованих форм захворювань.

На основі анамнестичної оцінки репродуктивного здоров'я у обстежуваних жінок з безпліддям на тлі ХЗЗСО можна виділити найбільш вагомні чинники, які мають негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції: вік жінки менше 20 та більше 30 років, соціальну дезадаптацію, умови праці і шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, як один з кофакторів вірус папіломи людини (ВПЛ) - асоційованих захворювань шийки матки, а також ранній сексуальний дебют (до 16

років), проміскуїтет, ігнорування засобами бар'єрної контрацепції. Штучні аборти та їх ускладнення як одна з причин безпліддя завдають непоправної шкоди здоров'ю жінки і репродуктивному здоров'ю обох членів подружжя. До факторів ризику щодо виникнення безпліддя слід віднести патологічний перебіг пологів і післяпологового періоду, оперативні втручання, інфекційні захворювання – простежувались часті запальні захворювання дихальних шляхів і сечовидільної системи. На особливу увагу заслуговує висока частота генітальної патології, в структурі якої провідні позиції займали хронічні вульвовагініти (51%), хронічні запальні захворювання тіла і придатків матки (42,4%), що зумовлено несвоєчасною діагностикою і неадекватним лікуванням гострих запальних захворювань внутрішніх статевих органів, відсутністю відповідних профілактичних заходів.

Третім етапом нашої роботи було вивчення результатів досліджень фрагментації дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) сперматозоїдів та антиспермальних антитіл (АСАТ) 39 пацієнтів з порушеннями показників спермограми у віковій групі 36-39 років. Була виявлена зворотна кореляція між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та концентрацією сперматозоїдів в усьому еякуляті ( $r_{\text{Spearman}} = -0.397$ ,  $p < 0.05$ ). Тобто чим менша концентрація сперматозоїдів, тим вища доля сперматозоїдів із фрагментацією ДНК. Як відомо, концентрація чоловічих генеративних клітин знижується на фоні запальних процесів, як гострих, так і хронічних, у чоловічих статевих органах. Даний вплив відмітили у нещодавньому дослідженні група вчених, де із 172 пацієнтів, обстежених з приводу безпліддя, у 60 (34,88 %) хворих при культуральному дослідженні було виявлено ріст патогенних бактерій різних видів. Лейкоцитоспермія була значно вищою в інфікованих зразках порівняно з неінфікованими ( $p < 0,05$ ). Концентрація, рухливість і морфологія сперми були значно нижчими в інфікованих зразках, ніж у неінфікованих. Крім того, фрагментація ДНК сперми була значно вищою в інфікованих зразках, ніж у неінфікованих. Крім того, фрагментація ДНК сперми значно корелювала з лейкоцитоспермією ( $r_{\text{Spearman}} = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ).

Виявлено взаємозв'язок між рухливістю та рівнем фрагментації ДНК чоловічих статевих клітин. За оцінкою взаємозалежності показників була виявлена зворотна кореляція між рівнем фрагментації ДНК та долею активнорухливих сперматозоїдів ( $r_{\text{Spearman}} = -0.32$ ,  $p < 0.05$ ), тобто чим більший відсоток активнорухливих сперматозоїдів, тим нижчий показник фрагментації. Також визначена пряма кореляція між рівнем фрагментації та долею нерухливих чоловічих статевих клітин ( $r_{\text{Spearman}} = 0.403$ ,  $p < 0.01$ ), а саме зі збільшенням кількості нерухливих сперматозоїдів збільшується відсоток клітин із фрагментацією ДНК.

На заключному етапі нашої роботи ми розробили рекомендації принципи емпіричного лікування хворих з урогенітальними інфекціями з метою профілактики безпліддя.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі комплексного аналізу репродуктивної функції у хворих, які перенесли урогенітальні інфекції, встановлено частоту виникнення патоспермії та безпліддя.

Вперше показано ймовірність виникнення безпліддя залежно від етіологічного чинника.

Вперше описано характерні зміни еякуляту, зумовлені запальними захворюваннями чоловічих статевих органів, що виник внаслідок інфекцій, які передаються статевим шляхом.

Вперше встановлено залежність частоти виникнення безпліддя від характеру запального процесу чоловічих статевих органів і етіологічного чинника, а також від часу після купування гострого запального процесу, що виник внаслідок інфекцій, які передаються статевим шляхом.

Запропоновано шляхи оптимізації лікувальних заходів при урогенітальних інфекціях, що призводять до інфертильності.

**Практичне значення отриманих результатів.** Встановлено необхідний обсяг обстеження хворих, які страждають на запальні захворювання статевих органів, що виникли внаслідок інфекцій, які передаються статевим шляхом, які призводять до подружнього безпліддя.



Обґрунтовано застосування комплексу лікувальних заходів, спрямованих на максимально можливе відновлення морфологічного та функціонального стану статевих органів, що виник внаслідок інфекцій, які передаються статевим шляхом, з метою профілактики інфертильності. Виконання запропонованих рекомендацій має призвести до зниження частоти безпліддя на ґрунті запальних захворювань статевих органів, що виникли внаслідок інфекцій, які передаються статевим шляхом.

**Ключові слова:** *інфекції, що передаються статевим шляхом, інфертильність, фрагментація ДНК сперматозоїдів, хронічні запальні захворювання статевих органів, урогенітальний трихомоніаз, емпіричне лікування, папіломавірусна інфекція, сперматогенез, астенозооспермія, тератозооспермія, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis, вірус папіломи людини.*

### Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Олег Нікітін, Ярослав Клименко, Микола Ясинецький, Геннадій Резніков, Володимир Сич. Новий підхід до медикаментозного лікування пацієнтів із симптомами нижніх сечових шляхів, зумовлених доброякісною гіперплазією простати та хронічним простатитом. Чи можлива профілактика раку простати? HEALTH OF MAN / ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА • №4 (83)/2022. с. 24-30. 2307-5090 (Print) | ISSN 2412-5547 (Online)  
<https://doi.org/10.30841/2307-5090.4.2022.274434>
2. О.Д. Нікітін, В.І. Сич, М.О. Ясинецький. Сучасна фітотерапія хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози та хронічний простатит. HEALTH OF MAN / ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА • №3 (82)/2022. с.25-32. 2307-5090 (Print) | ISSN 2412-5547 (Online)  
<https://doi.org/10.30841/2307-5090.3.2022.270810>
3. Mykola Yasynetskyi, Oleg Banyra, Oleg Nikitin, Iryna Ventskivska, Vadym Kozlov, Mykola Kvach and Andrii Borzhievskyy. Mixed Sexually Transmitted Infections in Infertile Couples: Empirical Treatment and Influence on Semen Quality. Recent Advances in Anti-Infective Drug Discovery Volume 16, Issue 3, 2021; Published on: 13 December, 2021, Page: [227 - 236]  
<https://doi.org/10.2174/2772434416666211129105145>
4. О.Д. Нікітін, М.О. Ясинецький. Сучасний алгоритм діагностики та лікування захворювань у чоловіків, що призводять до безпліддя. ЗДОРОВ'Є МУЖЧИНЫ №4 (75) 2020, с.8-14. ISSN 2307-5090  
<https://doi.org/10.30841/2307-5090.4.2020.225566>
5. Yu.V. Gontar, M.O. Yasynetskyi. Analysis of qualitative disorders of ejaculate of infertile men in the framework of preparation for the program of assisted reproductive technologies. Health of Man - Здоров'я чоловіка, №3 (2023), с. 51-56, ISSN 2787-7315 (Print) | ISSN 2786-7373 (Online) <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2023.290636>

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Mykola Yasynetskyi, Oleg Nikitin. Dynamic Observation and Follow-up in Patients with Infectious Epididymo-Orchitis and Their Sexual Partners. 43-rd Congress of Societe Internationale d'Urologie (Стамбул, Туречинна) 11-14 October 2023. Постерна доповідь
2. Гонтар Ю.В., Ясинецький М.О., Ільїн І.Є., Нікітін О.Д., Парницька О.І., Лахно Я.В. Якісні показники генетичного матеріалу сперматозоїдів у чоловіків з безпліддям. Науково- практична конференція з міжнародною участю «Проблеми спадкової і мультифакторної патології» 2 травня, 2024р., м. Київ. Постерна доповідь.
3. Oleg Banyra, Oleg Nikitin, Iryna Ventskivska, Mykola Yasynetskyi, Andrii Borzhyevskyy. Impact of mixed sexually transmitted infections on semen parameters. The 52-nd Scientific congress of the Polish urological association 2022. Warsaw, Poland 19-21 September 2022. Усна доповідь.

## ABSTRACT

*Yasynetskyi, M.O.* (2024). The Impact of urogenital infections on the reproductive function of married couples and opportunities for correction of its disorders - Qualification Scientific Work on Manuscript Rights. Doctoral Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 - Medicine in the Field of Knowledge 22 - Healthcare. National O.O. Bogomolets Medical University, Kyiv.

### **Justification of the choice of research topic.**

Given the fact that low birth rates remain in Ukraine: the total birth rate at the beginning of 2017 was 1.37 children per 1 woman, and at the beginning of 2021 - 1.16 children per 1 woman, and the timely examination of the male reproductive system is rapidly falling with a comprehensive study of sperm indicators is an indisputably necessary stage in the detection and treatment of the male factor.

Male infertility is a multifactorial syndrome that includes various disorders and pathological conditions. To date, dozens of factors have been identified that can lead to male infertility. One of the most common factors is infectious, which is closely related to acute and chronic diseases of the genitourinary system, negative environmental effects, endocrine and immunological disorders, as well as genetic abnormalities.

In most cases, microorganisms damage the tissues of the reproductive organs, destroy the hematotesticular barrier that separates blood from germ cells, participates in the regulation of spermatogenesis, and ensures the isolation of antigenic cells of the spermatogenic epithelium from the body's immune system. Damage to this barrier is an important factor in the occurrence of spermatogenesis disorders ( oligo- , terato- and azoospermia ). *Chlamydia trachomatis* , *Ureaplasma urealyticum* , *Mycoplasma genitalium* , *Neisseria gonorrhoeae* , *Gardnerella vaginalis* , *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* are the most common pathogens of bacterial urethritis.

Violation of the integrity of the mucous membrane of any genesis in the affected area develops an inflammatory reaction, the introduction of microorganisms and the development of the pathological process. As a result of the pathological effect of bacteria on men, there is a decrease in the volume and a change in the chemical and biochemical

composition of sperm, an increase in its viscosity and liquefaction time ( viscosity ), deviation from the normal pH . The mobility of spermatozoa decreases ( asthenozoospermia ), their morphology is disturbed ( teratozoospermia ), antibodies to antisperm cells of the IgG and IgA classes are produced . In addition, the number of peroxidase-positive leukocytes (pus cells), which produce reactive oxygen species and a large number of cytokines , increases . They negatively affect the functional state of spermatozoa, impairing their ability to fertilize, and cause spermatozoa apoptosis .

However, to date, many aspects of the relationship between past urogenital infections and male infertility remain unexplored. There is no information about the specifics of the influence of certain etiological (microbial) factors on the mechanisms of infertility development , the age of the transferred inflammatory process, one- or two-sided damage to the epididymis, etc. There is no algorithm for examination of this category of patients. This inhibits the development of optimal approaches to the therapy of urogenital infections and measures to prevent the development of infertility.

**The aim of the study.** Increasing the effectiveness of treatment of urogenital infections and prevention of its complication - marital infertility, based on the study of patterns and mechanisms of development of this type of fertility disorder.

**Tasks** will be solved :

1. Establish the state of reproductive functions of married couples transferred urogenital infections.
2. Sexually transmitted diseases and their effect on fertility depending on etiological factors ( trichomonas, chlamydia, mycoplasma and ureaplasma infection).
3. Determine the nature and degree violation fertility depending from antiquity transferred urogenital infections.
4. To establish the influence of urogenital infections on the DNA fragmentation of spermatozoa and to determine ways of correcting the detected violations.
5. Develop principles empirical treatment patients with urogenital diseases

infections for the purpose of prophylaxis infertility.

At the first stage, we conducted a comprehensive clinical and laboratory examination of 145 male patients aged 18 to 45 from childless couples. The diagnosis was based on the results of a comprehensive clinical and laboratory examination. Patients with changes in the size and consistency of the testicles were not included in the further examination.

The most frequent complaint was discharge from the urethra. At the same time, they were noted in 82.3% of cases (119 patients). They had a mucous character or a muco-purulent character. A significant part of patients complained of pain in the scrotum area - 69.7% (101 patients). Quite often observed patients noted swelling of the mucous membrane and hyperemia of the urethral sponges, which in some was accompanied by an increase in inguinal lymph nodes.

During the molecular biological, bacteriological, bacterioscopic methods, the following results were obtained: chlamydial infection was detected in 45 (31.1%) patients, ureaplasma - 79 (54.4%), mycoplasma - 24 (16.5%) patients. In 145 patients, against the background of detected sexually transmitted infections, there were also disorders of spermatogenesis, which caused infertility. The duration of an infertile marriage in the observed patients ranged from 2 to 6 years, on average it was  $4.61 \pm 0.78$  years. A decrease in the volume of ejaculate (less than 2 ml ) was noted in 60 (30.3%) patients.

Indicators of the spermogram study in the distant terms, which do not correspond to the normative indicators of the WHO, were found in 81 (79.4%) patients: in 64 (81%) patients who experienced epididymitis caused by STI (1 group), and in 17 (70.8 %) of patients with epididymitis caused by STD (group 2). During the examination of the spermogram , it was established that the only indicator that corresponds to the parameters recommended by the WHO in almost all patients was the time of ejaculate dilution.

A decrease in the volume of ejaculate (less than 2 ml ) was noted in one third of patients of both the 1st group - 24 (30.4%), and the 2nd group - 9 (37.5%). Half of the observed patients had a change in the color and pH of the ejaculate. Individual cases of

ejaculate viscosity deviation from the norm for each group of patients did not significantly affect the average values of these indicators.

The most common abnormalities were changes in sperm concentration and functionality. A decrease in sperm concentration below 20 million / ml in the entire group of patients who suffered epididymitis was noted in 73 (70.9%) cases: in 58 (73.4%) patients of group 1 and in 15 (62.5%) patients of group 2 groups oligozoospermia was observed most often in both groups 1 and 2 - in 41 (51.9%) and 8 (33.3%) patients, respectively. Grade 2 oligozoospermia occurred in 10 (12.7%) patients of group 1 and in 4 (16.7%) patients of group 2. Azoospermia was detected more often in patients with epididymitis (group 2) - in 3 (12.5%) cases than in patients with epididymitis (group 1) - in 7 (8.9%) cases. Thus, in the observed patients STDs were the cause of infertility.

The dependence of fertility disorders on the etiological cause, severity and course of the disease was revealed - the largest number of infertility cases was in the case of chlamydial and ureaplasma infection. Long-term follow-up of patients who suffered STIs showed a direct relationship between the frequency of infertility and the time elapsed after the onset of the acute phase of the disease and the effectiveness of treatment. The inflammatory process of chlamydial and ureaplasma etiology is characterized by deeper changes in indicators of concentration, motility of spermatozoa and qualitative composition of sperm.

The next stage is research or clinical course chronic inflammatory diseases of the genital organs. It should be noted, what in the majority women of the examined groups - 78.0% (64 cases), the inflammatory process had no pronounced clinical signs, in 22.0% it was almost asymptomatic , but was accompanied by frequent (up to 3-6 per year) relapses. A careful study of the anamnesis and analysis of clinical symptoms revealed that 58.7% of female patients of the studied groups noted exacerbations in the past the disease, which was accompanied by certain clinical manifestations Depending on the detected pathogens, the examined women are divided into groups. When conducting the test In Pouch <sup>TM</sup> in 30 (32.6%) patients who made up the 1st observation group, in the biomaterial from the vagina, there was discovered Trichomonas

vaginalis in associations with other conditionally pathogenic factors. Using polymerase chain reaction (PCR) in scrapings from the cervical canal, 34 (37.0%) were diagnosed *Chlamydia trachomatis* in polycomponents associations with other conditionally pathogenic flora, which were included in the II observation group. In 28 (30.4%) examined women, the human papilloma virus (HPV) was identified in the biological material from the cervix by PCR. Women with papillomavirus infection associated with opportunistic flora made up the third group of the examination.

It has been established that, in addition to pathogenic agents of sexually transmitted infections, representatives of opportunistic flora, among which the leading positions are occupied by mollicutes ( *Mycoplasma hominis* , *Ureaplasma urealyticum* ) – 67.4%; *Enterococcus faecalis* – 44.6%; *Escherichia coli* – 38.0% ; *Gardnerella vaginalis* – 26.0% of cases, with a maximum decrease in the vaginal content of the amount or even the absence of *Lactobacillus* spp. Therefore, the genesis of pathological changes occurring in the urogenital tract lies in mixed infections, which potentially complicates diagnosis and negatively affects the results of treatment of associated forms of diseases.

On the basis of the anamnestic assessment of reproductive health in examined women with infertility on the background it is possible to single out the most important factors that have a negative impact on the realization of reproductive function: the age of a woman is less than 20 and more than 30 years, social maladjustment , working conditions and bad habits, in particular smoking as one of the cofactors HPV-associated diseases of the cervix, as well as early sexual debut (up to 16 years), promiscuity, ignoring barrier contraception. Artificial abortions and their complications as alone with reasons infertility cause irreparable damage health women and reproductive health both members married couple. Risk factors for infertility include the pathological course of childbirth and the postpartum period , surgical interventions, infectious diseases - frequent inflammatory diseases of the respiratory tract and urinary system were observed. The high frequency of genital pathology deserves special attention , in the structure of which the leading positions were occupied by chronic vulvovaginitis (51%), chronic inflammatory diseases of the body and appendages of the uterus (42.4%), which is due to



untimely diagnosis and inadequate treatment of acute inflammatory diseases of the internal genital organs, lack of appropriate preventive measures.

The third stage of our work was the study of the results of DNA fragmentation of spermatozoa and antisperm antibodies of 39 patients with violations of spermogram indicators in the age group of 36-39 years. An inverse correlation was found between the level of sperm DNA fragmentation and the concentration of sperm in the entire ejaculate (Spearman's  $r = -0.397$ ,  $p < 0.05$ ). That is, the lower the concentration of spermatozoa, the higher the proportion of spermatozoa with DNA fragmentation. As is known, the concentration of male generative cells decreases against the background of inflammatory processes, both acute and chronic, in the male genital organs. This effect was noted in a recent study by a group of scientists, where out of 172 patients examined for infertility, 60 (34.88%) patients were found to have the growth of pathogenic bacteria of various species during a culture study. Leukocyte sperm was significantly higher in infected samples compared to uninfected ( $p < 0.05$ ). Sperm concentration, motility and morphology were significantly lower in infected samples than in uninfected ones. In addition, sperm DNA fragmentation was significantly higher in infected samples than in uninfected ones. In addition, sperm DNA fragmentation was significantly correlated with leukocytospermia ( $r$  Spearman = 0.22,  $p < 0.01$ ).

The relationship between the mobility and the level of DNA fragmentation of male germ cells was revealed. By evaluating the interdependence of indicators, an inverse correlation was found between the level of DNA fragmentation and the fate of actively motile spermatozoa ( $r$  Spearman = -0.32,  $p < 0.05$ ), that is, the higher the percentage of actively motile spermatozoa, the lower the fragmentation index. A direct correlation was also determined between the level of fragmentation and the fate of non-motile male germ cells ( $r$  Spearman = 0.403,  $p < 0.01$ ), namely, with an increase in the number of immotile spermatozoa, the percentage of cells with DNA fragmentation increases.

At the final stage of our work, we developed recommendations for the principles of empirical treatment of patients with urogenital infections for the purpose of infertility prevention.

**Scientific novelty of the obtained results.** On the basis of a complex analysis of the reproductive function in patients who suffered urogenital infections, the frequency of occurrence of pathospermia and infertility was established.

Probability is shown for the first time occurrence infertility depending in etiological factor .

For the first time, characteristic changes in ejaculate caused by inflammatory diseases of the male genital organs, which arose as a result of sexually transmitted infections, were described.

For the first time, the dependence of the incidence of infertility on the nature of the inflammatory process of the male genital organs and the etiological factor, as well as on the time after stopping the acute inflammatory process that arose as a result of sexually transmitted infections, was established.

Ways of optimization are proposed medical event in urogenital infections that lead to infertility .

**Practical significance of the obtained results.** The necessary volume of examination of patients suffering from inflammatory diseases of the genital organs, which arose as a result of sexually transmitted infections, which lead to marital infertility, has been established.

The use of a complex of medical measures aimed at the maximum possible restoration of the morphological and functional state of the genitals, which arose as a result of sexually transmitted infections, with the aim of preventing infertility, is substantiated . Implementation proposed recommendations has lead to a decrease frequency barrenness on the soil inflammatory diseases sexual bodies that arose because of infections which are transmitted sexually

**Keywords:** *sexually transmitted infections, infertility , sperm DNA fragmentation, chronic inflammatory diseases of the genital organs, urogenital trichomoniasis , empiric treatment, papillomavirus infection, spermatogenesis, asthenozoospermia , teratozoospermia , Chlamydia trachomatis , Ureaplasma urealyticum , Mycoplasma genitalium , Trichomonas vaginalis , human papilloma virus.*

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	22
<b>РОЗДІЛ 1 ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ПАЦІЄНТІВ ДЛЯ РОЗРОБКИ ЕФЕКТИВНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> .....	24
1.1 Актуальність вивчення впливу урогенітальних інфекцій на репродуктивну функцію подружньої пари.....	24
1.2 Інфекційний фактор чоловічого безпліддя.....	26
1.3 Бактеріальна моноінфекція як фактор ризику чоловічого безпліддя.....	28
1.4 Інфекції, що передаються статевим шляхом у чоловіків з азооспермією.....	35
1.5 Мікробні біоплівки як фактор ризику чоловічого безпліддя .....	39
1.6 Клітини імунної системи як фактор ризику чоловічого безпліддя	Ошибка! Закл
1.7 Запальні захворювання жіночих статевих органів та їх вплив на репродуктивну функцію.....	45
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	48
2.1 Загальна характеристика хворих.....	48
2.2 Загальноклінічні методи дослідження жінок і чоловіків із безплідних пар.....	51
2.3 Методи бактеріологічного дослідження.....	53
2.4 Дослідження спермограми .....	55
2.5 Характеристика методів лікування .....	56
2.6 Математичні та статистичні методи.....	57
<b>РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЧОЛОВІЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ НА ПОКАЗНИКИ</b>	

<b>ФЕРТИЛЬНОСТІ.....</b>	<b>59</b>
3.1 Характеристика пацієнтів з ХЗЗСО, обумовленими збудниками уrogenітальних інфекцій різного таксономічного положення. ....	59
3.2 Характеристика сперматологічних показників у досліджуваних пацієнтів. ....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.3 Результати загальносоматичного обстеження пацієнтів.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.4 Стан репродуктивної функції у досліджуваних пацієнтів.....	82
3.5 Вплив ХЗЗСО, викликаних уrogenітальними інфекціями на фрагментацію ДНК, показники оксидативного стресу та наявність антиспермальних антитіл.....	85
3.6 Сперматологічні дослідження хворих, що перенесли різні форми уретропростатитів.....	87
3.7 Гормональні дослідження пацієнтів, з перенесеними уретропростатитами.	92
3.8 Вплив ХЗЗСО, викликаних уrogenітальними інфекціями на фрагментацію ДНК, показники оксидативного стресу та наявність антиспермальних антитіл...	93
<b>РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ХЗЗСО.....</b>	<b>102</b>
<b>РОЗДІЛ 5 ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ ЗМІШАНИХ (МІКСТ) УРОГЕНТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЇХ ВПЛИВУ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЧОЛОВІКІВ.....</b>	<b>125</b>
<b>РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>134</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>138</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>150</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>151</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СКОРОЧЕННЯ	РОЗШИФРОВКА СКОРОЧЕННЯ
ПІСШ	– Інфекції, що передаються статевим шляхом
ДНК	– Дезоксирибонуклеїнова кислота
ХЗСО	– Хронічні запальні захворювання статевих органів
АФК	– Активні форми кисню
АСАТ	– Антиспермальні антитіла
ОА	– Обструктивна азооспермія
НОА	– Необструктивна азооспермія
TV	– <i>Trichomonas vaginalis</i>
HPV	– Human papillomavirus
IBM SPSS Statistics	– програма статистичного обрахунку
MedStat	– програма статистичного обрахунку
МН	– <i>Mycoplasma hominis</i>
МГ	– <i>Mycoplasma genitalum</i>
UU	– <i>Ureaplasma urealyticum</i>
СТ	– <i>Chlamidia trachomatis</i>
VBNC	– Viable but not culturable
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ЗЗОМТ	– Запальні захворювання органів малого тазу
ТФБ	– Трубний фактор безпліддя
ІСШ	– Інфекції сечовидільних шляхів
ПРД	– Пальцеве ректальне дослідження
ЛГ	– Лютеїнізуючий гормон
ПРЛ	– пролактин
ТЕСТ	– тестостерон
ШОЕ	– Швидкість осідання еритроцитів

## **ВСТУП**

### **Обґрунтування вибору теми дослідження**

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

### **Апробація результатів**

Результати були оприлюднені на форумах та у публікаціях з відкритим доступом наступних науково-практичних заходів:

- The 51-st Scientific congress of the Polish urological association (2021);
- The 52-nd Scientific congress of the Polish urological association (2022);
- 43-rd Congress of Societe Internationale d'Urologie (Стамбул, Туречинна) 11-14 October 2023.

### **Публікації**

Основні результати дисертації опубліковані у 5 наукових працях, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 3 статті в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», у тому числі дві, що входять до наукометричної бази SCOPUS; 3 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних, де засвідчена апробація матеріалів дисертації.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація викладена українською мовою, на 169 сторінках друкарського тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, розділу обговорення результатів дослідження,

висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 49 таблицями і 12 рисунками. Список літератури займає 18 сторінок та включає 180 джерел.

## РОЗДІЛ 1

# ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ПАЦІЄНТІВ ДЛЯ РОЗРОБКИ ЕФЕКТИВНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### **1.1 Актуальність вивчення впливу урогенітальних інфекцій на репродуктивну функцію подружньої пари.**

За останні роки спостерігається значна еволюція структури збудників інфекційних захворювань. Ця еволюція також відноситься до мікроорганізмів, які спричиняють запальні захворювання сечостатевої системи. З розвитком сучасних медичних технологій кількість пацієнтів із різними порушеннями чоловічої фертильності, викликаними різними мікроорганізмами, постійно зростає [1].

Клінічний досвід свідчить, що в більшості випадків урогенітальні інфекції проявляються у латентних та хронічних формах, що ускладнює їхню діагностику. Ці форми інфекцій часто важко виявити через невиразні або відсутні симптоми, що призводить до того, що пацієнти рідко звертаються за лікуванням. Це в свою чергу сприяє селекції мікроорганізмів з новими властивостями вірулентності, що дозволяють їм адаптуватися до нових умов. Патологія прогресує і часто призводить до безпліддя [2, 3]. На сьогоднішній день існує прямий зв'язок між чоловічим безпліддям та бактеріальними інфекціями сечостатевої системи, які відповідають за 6-10% випадків чоловічого безпліддя [3, 4]. Існують деякі невирішені питання щодо точності значного збільшення випадків чоловічого безпліддя, спричинених окремими представниками або асоціаціями умовно-патогенних мікроорганізмів. Етіологічна структура запальних захворювань сечостатевої системи є динамічною, оскільки збудники цих процесів мають різні патогенні властивості.

Варто відзначити, що фактори вірулентності мікроорганізмів та ступінь їх колонізації грають важливу роль у розвитку інфекційних процесів. У деяких випадках це може призвести до запальних процесів в сечостатевій системі, а в інших - підтримує запалення урогенітального тракту, яке виникло з інших причин. Запальний процес часто супроводжується збільшенням кількості



імунокомпетентних клітин, нейтрофілів, медіаторів запалення, які виділяють вільні радикали та активні форми кисню. Існує велика кількість досліджень, які досліджують механізми та умови формування резистентних станів уропатогенних бактерій та їхню ключову роль у розумінні патогенезу урогенітальних інфекцій. Однак досить невелика кількість досліджень показують організацію та морфологічну варіабельність стійких клітинних форм мікроорганізмів, що визначає гетерогенність популяції урогенітальних патогенів.

У останні роки було опубліковано значну кількість оглядів на тему бактеріально-індукованого апоптозу або програмованої клітинної смерті. Ці дані об'єднують велику кількість наукових досліджень, проведених протягом останнього десятиріччя в цій галузі, починаючи з перших демонстрацій факту того, що за певних умов ентеропатогенна *Shigella* та деякі віруси, зокрема вірус імунодефіциту людини, спричиняють програмовану смерть макрофагів. Мікроорганізми безпосередньо впливають на апоптотичний механізм у людських клітинах на користь власного виживання та стійкості. Цей вибух нової інформації щодо бактеріально-індукованої апоптозу, а також участь різноманітних молекулярних механізмів, викликаних бактеріями, які спричиняють програмовану клітинну смерть, свідчить про те, що апоптоз відіграє ключову роль у мікробному патогенезі та антибактеріальному імунитеті. У зв'язку з цим варто зазначити, що пошкодження ДНК сперми та їх апоптоз вважають потенційно корисним показником чоловічої репродуктивної здатності. Цілісність ДНК сперми важлива для точного передавання генетичної інформації. Будь-яка форма аномалії хроматину сперми або пошкодження ДНК може призвести до безпліддя у чоловіків.

На практиці всі перераховані вище причини безпліддя часто недооцінюються, хоча вони заслуговують на значну увагу, оскільки частота урогенітальних захворювань мікробної етіології залишається досить високою і не має тенденції до зниження.

## 1.2 Інфекційний фактор чоловічого безпліддя.

Чоловіче безпліддя є багатофакторним синдромом, який включає різноманітні порушення та патологічні стани. На сьогоднішній день ідентифікуються десятки факторів, які можуть призвести до чоловічого безпліддя. Один з найпоширеніших чинників - інфекційний, який тісно пов'язаний з гострими та хронічними захворюваннями сечостатевої системи, негативним впливом навколишнього середовища, ендокринними та імунологічними розладами, а також генетичними аномаліями. Зазвичай запальні процеси у статевих органах чоловіків можуть протікати з мінімальною або безсимптомною симптоматикою, тому дуже важливим є бактеріологічний аналіз результатів. За його допомогою можна провести оцінку загального рівня мікробного забруднення, визначити стан епітелію, виявити запалення і визначити склад мікрофлори, а також виявити наявність патогенних мікроорганізмів.

Бактеріальна флора локалізується в таких чоловічих органах, як уретра, передміхурова залоза, яєчки та їх придатки. Склад мікробіоти уретри у чоловіків залишається майже незмінним протягом життя. Вже при народженні у хлопчиків у уретрі знаходиться *Staphylococcus epidermidis*, який є природним мешканцем мікробіоти здорової людини. На зовнішній частині уретри та геніталій присутні *Mycobacterium smegmatis*, які морфологічно схожі на *Mycobacterium tuberculosis*, а також *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, зокрема *Enterococcus faecalis*. *Campylobacter ureolyticus*, раніше відомий як *Bacteroides ureolyticus*, присутній у людській амніотичній рідині та сечостатевому тракті [5, 6]. У більшості випадків мікроорганізми пошкоджують тканини репродуктивних органів, руйнують гематотестикулярний бар'єр, який відокремлює кров від гермінальних клітин, бере участь у регуляції сперматогенезу і забезпечує ізоляцію антигенних клітин сперматогенного епітелію від імунної системи організму. Пошкодження цього бар'єру є важливим фактором у виникненні порушень сперматогенезу (оліго-, терато- та азооспермія) [7]. З іншого боку, він створює мікросередовище для формування рідкої частини сперматозоїдів.

*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* та *Mycoplasma hominis* є найпоширенішими збудниками бактеріального уретриту. За даними деяких авторів, також досить часто збудниками урогенітальних інфекцій є кишкова паличка, яка виявляється приблизно у 80% випадків, та золотистий стафілокок, який викликає запалення в сечостатевих шляхах у 15% випадків [8, 9]. Бактеріальний уретрит, як основне захворювання, може супроводжуватися різними сечостатевими бактеріальними інфекціями, до яких належать простатит, епідидиміт, орхоепідидиміт, проктит або реактивний артрит. Вважається, що збудниками хронічного бактеріального простатиту часто є грамнегативні патогени, такі як різні штами кишкової палички, а також *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterococcus faecalis* [10-14]. Також описані випадки хронічного бактеріального простатиту, спричиненого *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* spp., *Clostridia* spp., анаеробами, паразитарними та грибковими мікроорганізмами [15]. Хронічний бактеріальний простатит підвищує ризик розвитку антиспермальних антитіл у плазмі сперми [16]. В іншому мета-аналізі також було виявлено чіткий кореляційний зв'язок між хронічним простатитом і рівнем антиспермальних антитіл. Ці дані свідчать про те, що хронічний простатит негативно впливає на репродуктивну функцію чоловіків [17, 18].

Порушення цілісності слизової оболонки будь-якого генезу в зоні ураження розвиває запальну реакцію, впровадження мікроорганізмів і розвиток патологічного процесу. Внаслідок патологічного впливу бактерій на чоловіків відбувається зменшення об'єму та зміна хімічного та біохімічного складу сперми, збільшення її в'язкості та часу розрідження (віскозиготність), відхилення від норми рН. Знижується рухливість сперматозоїдів (акінозооспермія), порушується їх морфологія (тератозооспермія), виробляються антитіла до антиспермальних клітин класів IgG та IgA. Крім того, збільшується кількість пероксидазо-позитивних лейкоцитів - клітин, які продукують активні форми кисню і велику кількість

цитокінів. Вони негативно впливають на функціональний стан сперматозоїдів, порушуючи їх здатність до запліднення, і викликають апоптоз сперматозоїдів.

### **1.3 Бактеріальна моноінфекція як фактор ризику чоловічого безпліддя.**

Бактерії, що викликають гострі та хронічні запальні процеси в уретрі у вигляді моноінфекції, зустрічаються в 10-35% випадків. Кожен з цих збудників прямо чи опосередковано впливає на розвиток різних видів патоспермії. Багато бактерій, таких як кишкова паличка, синьогнійна паличка, найпростіші, віруси та гриби, здатні прикріплюватися до мембрани сперматозоїдів і безпосередньо впливати на неї [19, 20].

Домінуюче місце серед інфекцій сечостатевої системи чоловіків займають найпростіші, зокрема *Trichomonas vaginalis*, хоча трихомоніаз зазвичай протікає безсимптомно. Однак трихомонада вражає уретру, сім'яні міхурці та передміхурову залозу.

Урогенітальний трихомоніаз спричиняє такі ускладнення, як баланіт, баланопостит, уретрит, парауретрит, куперит, епідидиміт, простатит, везикуліт та цистит. Трихомонадна інфекція є суперечливою з точки зору її впливу на сперматозоїди, оскільки існує мало інформації про вплив патогенних факторів *T. vaginalis* на сперматозоїди. *T. vaginalis* значно знижує рухливість, життєздатність та функціональну цілісність сперматозоїдів залежно від концентрації та часу *in vitro*. Крім того, деякі дослідники відзначили відхилення в параметрах сперми, інфікованої *T. vaginalis*, такі як зниження рухливості та життєздатності сперматозоїдів, а також зменшення відсотка сперматозоїдів з нормальною морфологією [21-23]. Хоча, за даними F.R. Oxendorf і Soper, *Trichomonas vaginalis* частіше зустрічається у безплідних чоловіків, ніж у контрольних групах, жодного впливу на рухливість і взаємодію сперматозоїдів і слизу продемонстровано не було [24].

*Mycoplasma hominis* є збудником одного з найпоширеніших інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом. Широке розповсюдження урогенітальних мікоплазм та їх часте виявлення у практично здорових людей ускладнює визначення ролі цих мікроорганізмів у патогенезі урогенітальних

захворювань. Хоча, на думку деяких дослідників, *Mycoplasma hominis* є умовно-патогенним збудником, обґрунтовуючи це можливістю виділення його від клінічно здорових осіб, а також безсимптомним клінічним перебігом урогенітального мікоплазмозу [25]. Однак, слід зазначити, що було проведено багато робіт з вивчення впливу *Mycoplasma hominis* на морфологію та рухливість сперматозоїдів [26], здатність реагувати на акросомальні реакції, вплив на цілісність ядер сперматозоїдів [27]. Крім того, мікроорганізми збільшуються в розмірах у міру прогресування інфекції, а прикріплені мікоплазми зазнають морфологічних змін від цибулиноподібної форми до сферичної. За даними F.J. Diaz-Garcia та A.P. Herrera- Mendoza (2006), максимальна взаємодія *M. hominis* (при інфекційній дозі 480 клітин) зі сперматозоїдами спостерігалася через 10 хв після інфікування і ймовірно, супроводжується втратою рецепторної функції сперматозоїдів внаслідок надмірної секреції токсичних патогенних факторів мікоплазми.

Кишкова паличка є найбільш поширеною серед урогенітальних інфекцій [28-30] як моноінфекція, яка може пошкоджувати сперматозоїди різними способами. Бактерії були виділені зі сперми у 69% пацієнтів з патологією передміхурової залози [31]. Крім того, кишкова паличка викликає різноманітні запальні захворювання сечостатевого тракту, такі як уретрит, епідидиміт та орхіт. Завдяки прямій дії своїх факторів адгезії, зокрема фімбрій 1-го типу, кишкова паличка приєднується до специфічних рецепторів ( $\alpha$ -galp-1,4-  $\beta$  -galp-O-methyl, mannose) сперматозоїдів і викликає їх аглютинацію [32, 33, 34]. Бактерія спричиняє пошкодження переважно плазматичної мембрани сперматозоїдів [35], спричиняє здуття та розрив внутрішньої та зовнішньої мембран акросоми, порушує рухливість сперматозоїдів [36], впливає на життєздатність та потенціал мітохондріальних мембран шляхом прямого контакту або опосередковано через розчинні метаболіти. Збудник опосередковано індукує утворення аутоантитіл до сперматозоїдів. Інфекція *Escherichia coli* викликає апоптоз сперматозоїдів [37-39] незалежно від активних форм кисню, завдяки наявності ліпополісахаридів і пуринів. Слід зазначити, що всі грамнегативні бактерії мають подібний вплив на сперматозоїди [40].

*Enterococcus faecalis* присутній у складі нормальної кишкової флори, але він також зустрічається в чоловічому сечостатевому тракті. *Enterococcus* spp є одним з найпоширеніших збудників епідидиміту, який в основному досягає і колонізує придаток яєчка висхідним шляхом через уретру [41, 42]. Більше того, *Enterococcus faecalis* неодноразово виявляли в культурах сперми безплідних чоловіків, що асоціюється зі значно гіршою якістю сперми, а також зі змінами у складі плазми сперми, що має вирішальне значення для виживання сперматозоїдів [43, 44]. Mehta та E. Moretti (2009) повідомили, що *Enterococcus faecalis* був присутній у близько 53% зразків сперми чоловіків-партнерів у безплідних парах і був пов'язаний з високою частотою оліго- та тератозооспермії [45, 46].

Найбільш вивченими факторами патогенності *Enterococcus faecalis* є агрегаційна речовина, поверхневі адгезиви, зокрема поверхневий білок Esp, який забезпечує колонізацію та стабільність *E. faecalis* у сечовивідних шляхах [47]. Хоча значного пригнічувального впливу ентерококів на рухливість сперматозоїдів не спостерігалося, деякі дослідники описали негативний вплив на цілісність мембрани голівки, шийки та тіла сперматозоїдів людини [48], ймовірно, опосередкований гемолізином, відомим фактором вірулентності ентерококів.

Багато експериментальних досліджень *in vitro* було присвячено взаємозв'язку між хламідійною інфекцією та якістю сперми. За даними Cengiz T, Al-Mouss N та Cross N.A., інфікування *Chlamidia trachomatis* пов'язане з низькою якістю сперми [49, 50]. Інші стверджують, що це не так [51, 52]. Тривалий інфекційний процес, спричинений хламідіями, протікає безсимптомно у 85-90% інфікованих осіб [53] і призводить до формування патоспермії у 20% пацієнтів. За деякими даними, інфікування *C. trachomatis* асоціюється зі зниженням концентрації та рухливості сперматозоїдів, а також зі зміною рН сперми та зменшенням об'єму еякуляту [54-58]. Крім того, мікроорганізм порушує акросомальну реакцію сперматозоїдів [59, 60]. І навпаки, інші дослідження не виявили зв'язку між інфікуванням чоловічих статевих шляхів *C. trachomatis* та змінами якості сперми [61-66]. Антитіла до хламідійної інфекції виявляються у 15,4% безплідних чоловіків, навіть за відсутності ознак запалення сечостатевих шляхів [67]. Таким чином, наявні дані є

суперечливими і все ще не дозволяють встановити чіткий зв'язок між інфікуванням *C. trachomatis* та якістю сперми [68-71].

Слід зазначити, що хламідійна інфекція, пошкоджуючи сперматозоїди, що часто супроводжується аглютинацією і появою антиспермальних антитіл, не тільки погіршує основні показники спермограми, але і збільшує фрагментацію ДНК. Дослідження *in vitro*, спрямовані на встановлення взаємозв'язку між маркерами апоптозу в спермі та хламідійною інфекцією, показали, що *C. trachomatis* взаємодіє зі сперматозоїдами, впливаючи на їхню функцію та індукуючи апоптоз [72-74]. Gallegos et al. (2008) повідомили, що у пацієнтів з *C. trachomatis* в сечостатевої системі фрагментація ДНК сперматозоїдів збільшується порівняно з контролем (табл. 1.3.1).

**Таблиця 1.3.1. Аналіз даних щодо впливу інфекційних факторів на параметри сперми**

Збудник захворювання	Морфологічні зміни	Функціональні зміни	Апоптоз ДНК фрагментація Фосфатидилсеринтранслокація	Кількість сперматозоїдів Акросомальна реакція	Посилання
<i>Escherichia coli</i>	+	зменшує рухливість сперматозоїдів	+ ? +	+ зменшення кількості сперматозоїдів +	Sanocka-Maciejewska D., 2005; Köhn FM, 1998; El-MullaK

					F, 1996
Staphylococcus haemolyticus	+	+	+	+	Ghaed'a J, 2018; Vilvanathan V, 2016
Campylobacter ureolyticus			+		Bullman S, 2013
Chlamydia trachomatis		зменшує рухливість сперматозоїдів	+	?	Satta A, 2006
Mycoplasma hominis	+	+	+	+	Gallegos G, 2008
	загнуті хвости сперматозоїдів		?		Rose BI, Scott BS., 1994
Ureaplasma urealyticum	+	+	+	+	Sellami H, 2014;
	закручування хвоста сперматозоїдів, аглютинація сперматозоїдів, збільшення аномальних		+		Xue-Jun Shangl, 1999



	форм сперматозоїді в					
Ureaplasma parvum	+	+	+	+	Gdoura R., 2007	
Mycoplasma genitalium			+	+	+	Gdoura R., 2008
Neisseria gonorrhoeae		+				Harvey HA, 2000.
Pseudomonas aeruginosa		+				Huwe P, 1998
Staphylococcus aureus	+	+				Isaiah I., 2011; Merino G, 1995
Staphylococcus saprophyticus	+	+				Isaiah IN, 2011
Gardnerella vaginalis	+	+			+	De Francesco MA, 2011.

				їдів	
Trichomonas vaginalis	+	+		+ зменшує в'язкість сперми	Roh J, 2015; Skerk V et al, 2002
Corynebacterium glucuronolyticum		+ закручування хвоста сперматозоїдів, аглотинація сперматозоїдів, збільшення аномальних форм сперматозоїдів			Meštrović T, 2018 .
Enterococcus faecalis	+	+	+ зменшує в'язкість сперми		Qiang H, 2007; Moretti E, 2009
Klebsiella pneumoniae	+	+			Zuleta- González MC, 2019
Proteus sp.		+			Enwuru CA, 2016
Morganella morganii		+	+		Josep U, Marcos

Безсимптомна передача *Ureaplasma urealyticum* характерна для більшості людей, і немає достатніх доказів необхідності виявлення та лікування цієї інфекції, тому рутинне виявлення та лікування безсимптомних або симптоматичних чоловіків і жінок не рекомендоване [75-77]. Питання про те, чи впливають мікроорганізми на показники сперми і чи потрібні обстеження та лікування, є суперечливими. З іншого боку, деякі дослідження припускають, що наявність *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma hominis* пов'язана з аномальними параметрами сперми [78] та її життєздатністю. Крім того, поступальна рухливість сперматозоїдів у чоловіків, інфікованих *U. urealyticum*, була значно нижчою, ніж у неінфікованих чоловіків [79, 80], середня концентрація сперматозоїдів також була нижчою [81]. За даними літератури, *U. urealyticum* порушує цілісність мембрани сперматозоїдів, знижує їхню рухливість та змінює структуру хроматину. Також обговорюється зв'язок між інфекцією *U. urealyticum* та якістю сперми або фертильністю. *U. urealyticum* може прикріплюватися до мембрани сперматозоїда та ініціювати деякі ферментативні реакції, які можуть негативно впливати на мембрану сперматозоїда і призводити до погіршення оцінки гіпоосмотичного набряку. *U. urealyticum*, прикріплений до сперматозоїдів, продукує такі метаболіти, як супероксид і пероксид водню, які можуть негативно впливати на цілісність акросоми сперматозоїда, руйнуючи ліпіди акросомальної мембрани.

*Neisseria gonorrhoeae* - це виключно людський патоген, який вражає переважно сечостатевий епітелій. При хронічному уретриті, викликаному *Neisseria gonorrhoeae*, можливе утворення стриктур уретри, розвиток її обструкції та порушення еякуляції [82- 84]. Гонококи здатні прикріплюватися до сперматозоїдів через ворсинки поверхні бактеріальної клітини [85- 87], викликаючи тим самим зміни в рухливості сперматозоїдів.

**1.4 Інфекції, що передаються статевим шляхом у чоловіків з азооспермією.**

За нашими даними, інфекційні фактори відіграють значну роль у розвитку різних форм азооспермії.

Так, кількість чоловіків з трихомонадною інфекцією в анамнезі при необструктивній азооспермії (НОА) становила 1,6%, а при обструктивній азооспермії (ОА) - 1,5% (табл. 1.3.2).

**Таблиця 1.3.2. Інфекції, що передаються статевим шляхом у чоловіків з азооспермією**

Перенесені інфекції чоловіків з азооспермією	Необструктивна азооспермія, кількість (%) (N = 122)	Обструктивна азооспермія, кількість (%) (N = 68)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	15 (12.3%)	8 (11.7%)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2 (1.6%)	1 (1.5%)
<i>Chlamidia trachomatis</i>	4 (3.3%)	2 (2.9%)
<i>Micoplasma genitalium</i>	7 (5.7%)	2 (2.9%)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	8 (6.6%)	9 (13,2%)
Herpes simplex virus 2-type	7 (5.7%)	5 (7.3%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11 (9.0%)	9 (13.3%)
Всього	52 (44.2%)	36 (52.8%)

Частота виявлення хламідій методом ПЛР при необструктивній азооспермії (НОА) становила 3,3%, а при обструктивній азооспермії (ОА) - 2,9%. Мікоплазма при НОА виявлена у 5,7% обстежених чоловіків, а при ОА - у 2,9%. Уреаплазму діагностували у 12,3% при НОА та у 11,7% при ОА. Гонорея в НОА була виявлена у 6,6%, а в ОА - у 13,2%. Вірус простого герпесу 2 типу спостерігався у 5,7% чоловіків з НОА та у 7,3% чоловіків з ОА. Гарднерела була діагностована у 9,0% чоловіків з НОА та 13,3% чоловіків з ОА.

Відповідно до результатів бактеріологічного посіву, видовий спектр опортуністичних збудників в еякуляті або секреті передміхурової залози чоловіків з азооспермією в діагностично значущих титрах був різноманітним, але з низькими показниками (табл. 1.4.1).

**Таблиця 1.4.1. Бактеріологічне дослідження еякуляту/секрету простати**

Інфекційні фактори	Необструктивна азооспермія, кількість (%) (N = 122)	Обструктивна азооспермія, кількість (%) (N = 68)
<i>Enterococcus faecalis</i>	21 (17.2%)	22 (32.3%)
<i>E. coli</i>	16 (13.1%)	16 (23.5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	3 (4.4%)
$\beta$ -hemolytic streptococcus	9 (7.4%)	9 (13.2%)
Epidermal streptococcus	—	3 (4.4%)
Всього	46 (37.7%)	53 (77.8%)

Частота виявлення ентерококів у чоловіків з азооспермією при ОА становила 32,3%, що майже вдвічі вище, ніж при НОА (17,2%). Інфікування еякуляту/простатичного секрету кишковою паличкою при НОА виявлено у 13,1% пацієнтів, а при ОА - у 23,5%. Золотистий стафілокок був виявлений лише у пацієнтів з ОА (4,4%).  $\beta$ -гемолітичний стрептокок виявляли як при НОА (7,4%), так і при ОА (13,2%). Епідермальний стрептокок зустрічається у чоловіків лише при ОА - 4,4%.

Звертає на себе увагу відповідність бактеріоскопії даним клінічного обстеження чоловіків, які мають в анамнезі хронічні запальні захворювання статевих органів. Як свідчать дані таблиці 2, мікробне обсіменіння зразків еякуляту

та секрету передміхурової залози переважало у чоловіків з ОА (77,8%) порівняно з 37,7% у чоловіків з НОА. Слід зазначити, що питання про роль субклінічно та клінічно виражених інфекцій чоловічих статевих шляхів у формуванні безпліддя все ще залишається дискусійним. У порушенні процесу сперматогенезу та якості сперми, спричиненому інфекцією статевих залоз або запальними процесами уrogenітального тракту, беруть участь різні механізми. Лейкоцити є маркерами інфекції, але існують суперечливі погляди щодо їх впливу на насінну плазму та чоловічу фертильність. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, межею лейкоцитоспермії слід вважати 1 млн лейкоцитів в 1 мл еякуляту.

Однак багато досліджень не виявили кореляції між кількістю лейкоцитів і кількістю клітин-попередників сперматозоїдів або їхніми функціями [88].

Якщо після класичного посіву кількість колоній збудників велика, виникає версія про ймовірне пошкодження сперматогенного епітелію або сперматозоїдів вільними кисневими радикалами. Вони завжди в надлишку містяться в інфікованих біологічних рідинах, оскільки при запальному процесі до них мігрують фагоцити з активованими кисень-залежними ферментами. Однак питання, чи дійсно виявлені інфекційні фактори спричиняють азооспермію, не є однозначним [89]. Не можна виключати, що це лише поєднання безсимптомної інфекції з іншою (основною) патологією.

Слід зазначити, що інфекція, спричинена *Ureaplasma urealyticum*, є найбільш небезпечною для чоловічої репродуктивної функції [90]. Наші дослідження виявили найвищий відсоток цього збудника серед інших мікроорганізмів: у чоловіків з НОА - 12,3%, а з ОА - 11,7%. Це найпоширеніший мікроорганізм, який інфікує чоловічу репродуктивну систему. Він змінює різні характеристики процесу сперматогенезу, а також сперматогенного епітелію і сперматозоїдів. Крім того, він впливає на концентрацію таких цитокінів, як IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$ .

Отже, отримані результати вказують на те, що інфекція чоловічого сечостатевого тракту та інфекція насінної рідини або секрету простати є важливими факторами, що спричиняють розвиток НОА та ОА.

### 1.5 Мікробні біоплівки як фактор ризику чоловічого безпліддя.

На думку більшості авторів, інфекції, що передаються статевим шляхом, як моноінфекції зустрічаються рідко, але у вигляді біоплівок вони викликають змішаний гострий або хронічний бактеріальний процес, який визначає топографію і тяжкість перебігу [91-93]. Приблизно 65% всіх хронічних інфекційних захворювань людини пов'язаних з біоплівками [94, 95]. Вважається, що основними збудниками бактеріальних уретритів серед умовно-патогенних мікроорганізмів, які мають найбільшу схильність до утворення бактеріальних біоплівок, є ентеробактерії та стафілококи [96, 97]. Хоча, як свідчить аналіз літературних даних, *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Campylobacter ureolyticus*, *C. trachomatis*, *Candida albicans*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Corynebacterium glucuronolyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* та *Proteus* можуть утворювати біоплівки, особливо під впливом стресу. Існує багато доказів того, що бактерії, які рухаються за допомогою джгутиків і містять інші мікробні детермінанти вірулентності, такі як фімбрії та пілі, які містять специфічні адгезивні білки, такі як інтимін, *YadA*, *Inv* та *Ail*, мають особливу активність у створенні біоплівок [98-101].

Розвиток біоплівки можна розглядати як детермінанту вірулентності, яка відповідає за довготривалу стійкість бактерій у сечостатевому тракті [102].

Унікальною властивістю полімікробних біоплівок є набір захисних механізмів, які бактерії різних видів набувають в результаті обміну генетичними матеріалами, такими як плазміди, генетичні касети, транспозони та бактеріофаги. Для практичної медицини особливо важливим є те, що бактерії в біоплівках мають високий рівень резистентності до стресових факторів, факторів імунного захисту та антибіотиків [102, 104]. Основою підвищеної стійкості є властивості клітин мікроорганізмів та позаклітинного матриксу, які пов'язані зі зменшенням їх вільної поверхні внаслідок контакту один з одним. Толерантність мікробної біоплівки - це

опосередкована здатність мікроорганізмів протистояти дії антибіотиків шляхом уповільнення метаболізму та "вимкнення" основних біологічних процесів клітини [105, 106], а також утворення персистентних бактеріальних клітин, які також називають VBNC-формами (viable but not culturable). Саме в середніх шарах біоплівки концентруються персистуючі бактерії [107, 108], найпоширеніші з яких є *Escherichia coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* [109-111], *M. tuberculosis*, *C. trachomatis* [112] та *P. aeruginosa*. Персистуючі бактерії та VBNC асоціюються з хронічними інфекціями і присутні в бактеріальних біоплівках [113-116] та мають здатність відновлюватися при поверненні в сприятливі умови [117, 118].

Здатність мікроорганізмів адаптуватися до суворих умов навколишнього середовища може бути перевагою над іншими видами.

Здатність до утворення біоплівок зареєстрована не тільки у штамів патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, але й у мікроорганізмів, які не мають клітинної стінки, а саме у мікоплазм [119, 120]. Відомо, що генітальні мікоплазми, зокрема *M. genitalium* та *M. hominis*, а також *U. parvum* та *U. urea-lyticum*, колонізують чоловічу статеву систему. Оскільки уреоплазми та мікоплазми можуть колонізувати чоловічий репродуктивний тракт, можна припустити їхню участь у чоловічому безплідді, але результати досліджень різних авторів залишаються суперечливими. Зокрема, не вдалося продемонструвати зв'язок між зміненими параметрами сперми у безплідних чоловіків та наявністю цих бактерій у спермі [121]. Однак мета-аналіз, який порівнював результати між безплідними чоловіками та контрольною групою, показав асоціацію з ризиком безпліддя за наявності *M. hominis* та *U. urealyticum*, *M. genitalium* та *U. parvum* [122]. Такі результати свідчать про те, що за наявності асоціацій або при утворенні біоплівок підвищується відсоток розвитку інфекційного процесу та розвитку різних видів патоспермії.

Цей висновок можна простежити на прикладі клінічного перебігу уrogenітального хламідіозу, де висока частота асоціацій хламідійної інфекції з іншими бактеріальними та вірусними інфекціями корелює з підвищеним ризиком хронічних запальних процесів чоловічого сечостатевого тракту та схильністю до реінфікування.



Як при моноінфекції, так і при формуванні біоплівки основним етапом розвитку патологічного процесу є міжклітинна взаємодія. В літературі недостатньо відомостей про міжклітинні контакти мікроорганізмів, які відображають закономірності розвитку мікробних популяцій та їх вплив на розвиток патологічних процесів, зокрема в урогенітальному тракті. Одним із сучасних напрямків мікробіології є вивчення адгезивних властивостей мікроорганізмів. Адгезивними властивостями володіють як представники нормальної мікрофлори, так і патогенні мікроорганізми, а також різні види імуноглобулінів та імунокомпетентних клітин.

Що стосується адгезії бактерій при різних типах патоспермії, то існує два окремих механізми. Перший базується на розвитку патологічного процесу, пов'язаного з прямою або опосередкованою патологічною дією збудника на сперматозоїди. Зокрема, адгезія патогенної та умовно-патогенної мікрофлори на мембранах клітин хазяїна та їх проникнення всередину клітини є першим етапом взаємодії та пусковим механізмом колонізації. Мікроорганізми прилипають до мембрани сперматозоїда, поступово проникаючи всередину клітини, вимикають її найважливіший захисний механізм, який перешкоджає злиттю лізосом з фагоцитарними вакуолями, зокрема, блокує систему RabA-білка. Це один з механізмів, який дозволяє бактеріям здійснювати внутрішньоклітинний паразитизм. Можна припустити, що в мікробних асоціаціях збільшується кількість і тривалість взаємодії бактерій зі сперматозоїдами, а також стабільність їхніх контактів. Як наслідок, виникають різні патологічні процеси, такі як адгезія мікроорганізмів до сперматозоїдів і злипання сперматозоїдів між собою (аглотинація), а також прикріплення сперматозоїдів до інших клітин (агрегація). Це призводить до розвитку різних видів патоспермії, таких як акінозооспермія (повна іммобілізація сперматозоїдів), некрозооспермія (відсутність живих сперматозоїдів в еякуляті) або астенозооспермія (зменшення кількості рухливих сперматозоїдів).

Інший механізм пов'язаний з впливом несприятливих факторів, зокрема вживання антибіотиків, гормональна терапія, опромінення, розвиток

імунодефіциту, а також психічний стрес, які спричиняють дисбактеріоз. Це збільшує кількість умовно-патогенних мікроорганізмів. Її зростання супроводжується зміною рН з 3,8-4,4 до 6,8-8,5. В результаті створюються сприятливі умови для колонізації статевих шляхів уреоплазмами та мікоплазмами.

### **1.6 Клітини імунної системи як фактор ризику чоловічого безпліддя.**

Сперматозоїди мають відмінний від соматичних клітин набір хромосом, і тому сприймаються як чужорідні клітини власного організму. Тому активація патологічного впливу імунної системи на сперматозоїди відбувається в першу чергу через адгезію імуноглобулінів. Гематотестикулярний бар'єр виконує захисну функцію для сперматозоїдів, які пройшли кросинговер. Коли цілісність гематотестикулярного бар'єру порушується внаслідок травм, хірургічних маніпуляцій або інфекційних захворювань, імуноглобуліни G, A і M, як антиспермальні антитіла, зв'язуються з різними антигенами на поверхні сперматозоїдів [123-126]. На сьогоднішній день найбільш вивченими антигенами сперматозоїдів є наступні: PH-20 (антиген головки сперматозоїда), SP-10 (протеїновий антиген сперматозоїда), HAS-63 (антиген сперматозоїда людини), антиген запліднення (FA-1 1), FA-2 (антиген запліднення 2), CS-1 (сигнально-розділяючий антиген) і SAGA-1 (антиген спермаглютинації 1) [127, 128]. Цей тип взаємодії характеризується аглютинацією та фіксацією сперматозоїдів, що призводить до утворення імунних комплексів. За даними Vikram AS, Kuldeep Dhama та ін., присутність АСАТ в спермі значно знижує концентрацію та рухливість сперматозоїдів [129- 134]. Крім того, автори виявили, що антиспермальні антитіла впливають на морфологію, життєздатність, об'єм і рухливість сперматозоїдів.

Згідно з проаналізованими даними, можна стверджувати, що антитіла, присутні в еякуляті, впливають на іммобілізацію та аглютинацію сперматозоїдів. Антитіла, прикріплені до головки сперматозоїда, можуть пригнічувати акросомальну реакцію і викликати пошкодження генетичного матеріалу всередині сперматозоїда. Коли антитіло фіксується на поверхні сперматозоїда, комплемент активується за класичним варіантом з утворенням мембраноатакуючого комплексу

і подальшим лізисом ураженої клітини. Крім того, С3 і С4 присутні в спермі, беруть участь у патогенезі антиспермальних антитіл [135] і можуть впливати на самоаглютинацію сперматозоїдів з формуванням таких патологічних процесів, як олігоспермія та азооспермія.

За даними літератури, близько 60% випадків чоловічого безпліддя пов'язані з чоловічими статевими інфекціями. Pellati та ін., Sandoval і Raburn вважають, що це може спричинити аномальне збільшення кількості лейкоцитів в еякуляті [136-138]. Підвищений рівень лейкоцитів у спермі (стан, який називається лейкоцитоспермія) визначається ВООЗ як наявність понад  $1 \times 10^6$  лейкоцитів/мл в еякуляті (ВООЗ, 2010), що може негативно впливати на функцію сперматозоїдів, викликаючи акросомні ураження, дефекти середньої частини і хвоста [139, 140]. Крім того, лейкоцити є основними продуцентами активного кисню, який є шкідливим для ДНК сперматозоїдів та їх мембран, тому підвищений рівень лейкоцитів може негативно впливати на якість сперми. Прозапальні цитокіни, що виробляються лейкоцитами, також мають негативний вплив на сперматозоїди [141, 142], що, в свою чергу, викликає перекисне окислення ліпідів і подальше утворення АФК лейкоцитами. Це призводить не тільки до погіршення кількісних показників спермограми, але й до зниження здатності сперматозоїдів до запліднення та їх генетичної неповноцінності. Бактеріальна підтримка хронічного запалення уrogenітального тракту часто супроводжується збільшенням кількості нейтрофілів, які продукують вільні радикали та активні форми кисню.

Мікробіота спричиняє розвиток апоптозу сперматозоїдів. Під час запальних процесів у чоловічих статевих шляхах збільшується кількість сперматозоїдів, які зазнають апоптозу, що може бути пов'язано з підвищеним рівнем активних форм кисню (АФК). Однак іншим фактором, що стимулює апоптоз, може бути безпосередній контакт з бактеріями або їх продуктами, навіть за відсутності АФК. Чоловіча сперма, як суміш сперматозоїдів і секретів статевих залоз, що містить такі нутрієнти, як ліпіди, білки, глікани та інерганічні іони, є ідеальним середовищем для росту мікробів. Тож не дивно, що в численних дослідженнях матеріалів із сечостатевої системи чоловіків найчастіше зустрічаються такі мікроорганізми: *E.*

*coli*, *Enterococcus faecalis*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Mycoplasma genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *Bacteroides ureolyticus*, *Pseudomonas*, *Lactobacilli*, *Prevotella*, *Finegoldia*, *Campylobacter*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Dialister*, *Peptoniphilus lactobacillus*, *Gardnerella* та *Ureaplasma*.

Вище ми вже згадували про вплив окремих мікроорганізмів та бактеріальних угруповань на сперматозоїди, що призводить як до морфологічних, так і до функціональних змін сперматозоїдів. Однак існує багато думок, що грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми здатні індукувати апоптоз еукаріотичних клітин хазяїна [143-145], в тому числі і сперматозоїдів [146, 148, 149]. Повідомлялося, що зрілі сперматозоїди містять чіткі маркери пошкодження клітин, асоційовані з апоптозом [150, 152, 153]. Стимуляція апоптозу може бути пов'язана з безпосереднім контактом сперматозоїдів з бактеріями або їх продуктами. Результати досліджень Villegas J.S. показують, що бактерії збільшують екстерналізацію плазматичної мембрани сперматозоїдів в еякульованій спермі людини. Цей спосіб індукції апоптозу не потребує зовнішніх АФК і може бути результатом будь-якого з молекулярних механізмів, які враховують зміни рухливості, життєздатності та цілісності ДНК, що є характеристиками сперматозоїдів при інфекціях чоловічих статевих шляхів [29]. Пошкодження ДНК сперматозоїдів частково пов'язане з чоловічим безпліддям [154, 155].

Еукаріотична клітина вступає на шлях апоптозу, якщо в ДНК відбуваються такі зміни: активується проапоптичний білок p53 або знижується концентрація антиапоптичного білка hsp 70 [156, 157]. Крім того, апоптичним маркером апоптозу є фосфатидилсерин, який з'являється в зовнішньому моношарі ліпідів плазматичної мембрани. У будь-якому з цих випадків реалізується один з механізмів апоптозу, основним з яких є: сигнал про загибель → мітоптоз → апоптоз. Маркери апоптозу, включаючи мітохондріальний трансмембранний потенціал, екстерналізацію фосфатидилсерину та фрагментацію ДНК, були виявлені одночасно в еякульованій спермі людини після інкубації з відомим патогеном *Escherichia coli*, а також з умовно-патогенними штамами *Staphylococcus haemolyticus* і *Bacteroides ureolyticus*. Деякі експерименти з використанням

традиційного TUNEL-аналізу показали збільшення фрагментації ДНК людської сперми внаслідок інкубації з *S. trachomatis* і *Candida albicans* [158, 159, 160]. Слід зазначити, що втрата асиметрії фосфоліпідів є одним з механізмів, за допомогою якого бактерії втручаються в еякульовані сперматозоїди з подальшою індукцією шляхів їх загибелі.

Чимало авторів схиляються до думки, що прямий контакт умовно-патогенних бактерій та їхніх токсинів з еякульованою спермою людини може відігравати певну роль у стимулюванні апоптозу, навіть більшою мірою, ніж відомі патогенні штами бактерій.

### **1.7 Запальні захворювання жіночих статевих органів та їх вплив на репродуктивну функцію.**

У всьому світі 9% жінок репродуктивного віку, в тому числі майже 1.5 мільйона жінок у Сполучених Штатах, безплідні [161,162]. Тягар безпліддя є надзвичайно високим серед жінок у країнах, що розвиваються. У деяких регіонах Південної та Центральної Азії, Африки на південь від Сахари та Північної Африки, Близького Сходу та Східної Європи рівень безпліддя може сягати 30% серед жінок репродуктивного віку [163]. Нездатність завагітніти не тільки створює значний фінансовий тягар для пацієнтів і системи охорони здоров'я, але й є серйозним психологічним стресом для мільйонів пар [164]. У деяких регіонах світу, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де народження біологічних дітей високо цінується і очікується від пар, вимушене безпліддя може призвести до стигматизації, економічної депривації, соціальної ізоляції і втрати статусу, публічного сорому і приниження, а в деяких випадках і до насильства [165, 166]. Жіноче безпліддя може бути пов'язане з низкою факторів, які зазвичай поділяють на ендокринні, вагінальні, цервікальні, маткові, трубні та тазово-очеревинні фактори, і хоча оцінки різняться, приблизно 15-30% випадків все ще залишаються не поясненими [167]. Подальше вивчення причин безпліддя необхідне для того, щоб полегшити цей багато факторний тягар, який лежить на суспільстві. Трубно-фактор безпліддя (ТФБ) є однією з найпоширеніших причин безпліддя, на яку припадає 30% жіночого безпліддя в Сполучених Штатах, а в деяких громадах вона

ще більш поширена [168]. Паралельно з вищезгаданою глобальною диспропорцією безпліддя ТФБ непропорційно поширений серед жінок у країнах, що розвиваються; наприклад, доведено, що на нього припадає понад 85% випадків жіночого безпліддя в регіонах Африки на південь від Сахари порівняно з 33% випадків у всьому світі [163]. Більшість випадків ІПСШ спричинені сальпінгітом, запаленням епітеліальних поверхонь маткових труб, та подальшим розвитком тазово-перитонеальних спайок, які здебільшого спричинені попередніми або персистуючими інфекціями [169, 170].

Бактерії піднімаються по слизових поверхнях від шийки матки до ендометрію і зрештою, до маткових труб. Цей причинний шлях клінічно проявляється у вигляді гострого запального захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) яке в свою чергу, тісно пов'язане з подальшим розвитком ТФБ. Насправді, приблизно у 15% жінок із ЗЗОМТ розвивається ТФБ а кількість епізодів ЗЗОМТ прямо пропорційна ризику безпліддя [171, 172]. Однак більшість жінок з ТФБ не мають в анамнезі клінічно діагностованої гострої ІПСШ натомість у них розвивається безсимптомний або малосимптомний сальпінгіт як наслідок інфекції верхніх статевих шляхів [169, 173]. Вивчення впливу цих інфекцій, особливо тих, що виникають за відсутності клінічно вираженої ІПСШ має вирішальне значення для розуміння ІПСШ.

*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та *M. genitalium* можуть бути не єдиними організмами, здатними пошкоджувати репродуктивний тракт. Як *Mycoplasma hominis*, так і *Ureaplasma urealyticum*. два поширені види геніальної мікоплазми. були досліджені як можливі збудники безпліддя та запалення органів малого тазу. *M. hominis* зазвичай зустрічається у верхніх відділах статевих шляхів. Несприятливий вплив *M. hominis* на жіночий репродуктивний тракт був виявлений у 1976 році Mardh та його колегами, коли вони продемонстрували на культурах органів *in vitro* набряк клітин в'їчастого епітелію маткових труб внаслідок інфікування *M. hominis* [174]. Цей організм був виділений з маткових труб жінок з безпліддям в анамнезі та лапароскопічно підтвердженим сальпінгітом, хоча останні дані не обов'язково відтворюють ці висновки [175, 176]. Уреаплазми. включаючи *U. urealyticum*, також досліджувалися як потенційні винуватці жіночого безпліддя.

Які *M. hominis*. уреаплазми були виділені з маткових труб пацієнок із ЗЗОМТ проте їх наявність у пацієнок із ЗЗОМТ зустрічається рідко [177]. Деякі дослідження вказують на причинно-наслідковий зв'язок між *U. urealyticum* та безпліддям, але більшість контрольованих досліджень не підтверджують таку патогенетичну роль. Докази на користь того, що і *M. hominis*. і *U. urealyticum* є збудниками безпліддя, не настільки переконливі, як наявні дані щодо таких патогенів. як *S. trachomatis* і *N. gonorrhoeae*; хоча деякі дослідники змогли виявити кожен з цих організмів у пацієнтів з безпліддям і у пацієнтів із захворюваннями верхніх відділів статевих шляхів, деякі з них не виявили жодної кореляції [177-180]. Як і у випадку з *T. vaginalis* наявні докази того, що *M. hominis* та уреаплазми є збудниками безпліддя, не є достатньо переконливими.

### Резюме

Наведені вище дані дозволяють зробити висновок про значний вплив умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, як у складі асоціацій, так і у вигляді окремих мікроорганізмів, на морфофункціональний стан сперматозоїдів. Детальне вивчення динаміки формування біоплівки в сечостатевому тракті та біологічних властивостей і закономірностей функціонування мікроорганізмів, що входять до її складу, дозволяє вирішити низку питань, пов'язаних з розвитком безпліддя. На основі аналізу літературних даних та власного досвіду автори встановили наявність морфофункціональних змін у стабільних клітинних формах бактерій та їх значення в адаптаційних стратегіях.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих.

Відповідно до поставленої мети проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 145 безплідних пар пацієнтів репродуктивного віку з хронічними запальними захворювання статевого органів (ХЗЗСО), детермінованих урогенітальною мікст-інфекцією, що спостерігались з приводу безпліддя. Безпліддя мало місце як в одного з членів подружжя так і в обох.

В дослідження включено 145 неплідних пар з змішаними інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) предсталеними *Trichomonas vaginalis* (TV), *Mycoplasma genitalium* (MG) і *Ureaplasma urealyticum* (UU) та *Human Papillomavirus* (HPV). У одного з подружжя відзначались гострі або загострення хронічних захворювань урогенітального тракту спричинені цими мікроорганізмами. З-поміж 145 симптомних хворих було: 145 чоловіків та 92 жінки.

В перше дослідження ввійшли пацієнти, що перенесли епідидиміт, викликаний різними збудниками ІПСШ. Із 145 чоловіків залежності від патогенних етіологічних чинників захворювання, було виконано розподіл на групи:

I група – 103 пацієнти, що перенесли епідидиміт, викликаний збудниками різного таксономічного положення. В свою чергу в ці групі виник наступний розподіл на групи:

1 група – 79 пацієнтів, що перенесли епідидиміт, з них:

1А група (45 пацієнтів) - епідидиміт, викликаний комбінацією збудників *Ureaplasma Urealiticum* + *Chlamidia Trachomatis*;

1Б група (34 пацієнти) - епідидиміт, викликаний комбінацією збудників *Ureaplasma Urealiticum* + *Trichomonas Vaginalis*.

2 група – 24 пацієнти, що перенесли епідидиміт, викликаний комбінацією збудників *Mycoplasma Hominis* + *Human Papillomavirus*.



II група – 42 пацієнти, з різними формами уретропростатитів, викликаних збудниками в комбінації *Ureaplasma Urealiticum*, *Chlamidia Trachomatis* та *Trichomonas Vaginalis*.

Верифікацію діагнозу проводили на підставі анамнезу, скарг і даних клініко-мікробіологічного обстеження.

Нами також проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження у пацієнтів чоловічої статі віком від 18 до 45 років із бездітних пар. Діагноз ґрунтувався на результатах комплексного клінічного та лабораторного обстеження. Пацієнти зі змінами розмірів і консистенції яєчок у подальше обстеження не включалися.

У 145 пацієнтів на тлі виявлених інфекцій, що передаються статевим шляхом, також мали місце порушення сперматогенезу, що спричинили безпліддя.

Тривалість безплідного шлюбу у спостережуваних хворих коливалася від 2 до 6 років, у середньому вона становила  $4,61 \pm 0,78$  року.

Вікова структура чоловіків із бездітних пар представлена в таблиці 2.1.1. Встановлено, що найбільшу питому вагу серед пацієнтів займали чоловіки у віці до 30 років (67%). Середній вік становив  $32,31 \pm 2,34$  року.

Таблиця 2.1.1. Вікова структура хворих із різними ІПСШ

Вік	абс.	%
до 20 років	36	25,3%
21-30 років	55	39,4%
31 -40 років	32	21,7%
41-45 років	19	13,6%
Усього:	145	100

Звертає увагу, що основна частина хворих із безпліддям на тлі ІПСШ була представлена особами значно молодшого віку - до 20 років у 25,3% випадків. Середній вік пацієнтів становив  $22,18 \pm 1,36$  року.

В друге дослідження ввійшли 92 жінки. Обстежуваних жінок в залежності від патогенних етіологічних чинників захворювання розділено на групи:

I група – 30 жінок з асоційованою трихомонадною інфекцією (трихомонади, умовно-патогенна флора);

II група – 34 пацієнтки з асоційованою хламідійною інфекцією (хламідії, умовно-патогенна флора);

III група – 28 пацієнток з асоційованою вірусною інфекцією (папіломавірусна інфекція, умовно-патогенна флора).

Тривалість захворювання в групах спостереження коливалась від 2 до 15 років.

Вік контингенту жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу, що проходили обстеження з приводу безпліддя, варіював від 20 до 40 років, середній вік складав  $29,2 \pm 1,9$  року. Розподіл пацієнток у групах спостереження за віковим складом представлено в таблиці 2.1.2.

Слід зазначити, що серед обстежуваних жінок усіх досліджуваних груп переважали пацієнтки віком від 31 до 35 років – 46 (50,0%).

Таблиця 2.1.2

**Віковий склад по групах обстежуваних жінок з ХЗЗСО, абс. ч. (%)**

Група	n	Вік, роки			
		20-25	26-30	31-35	36-40
I	30	5 (16,7)	6 (20,0)	17 (56,6)	2 (6,7)
II	34	6 (17,6)	7 (20,6)	18 (53,0)	3 (8,8)
III	28	8 (28,6)	4 (14,3)	11 (39,3)	5 (17,8)
Всього	92	19 (20,6)	17 (18,5)	46 (50,0)	10 (10,9)

## **2.2 Загальноклінічні методи дослідження жінок і чоловіків із безплідних пар.**

Загально-клінічні методи дослідження проводились відповідно до протоколів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та передбачали: вивчення скарг, анамнестичних даних, характеру менструальної функції (вік настання менархе, характер та тривалість менструального циклу, наявність больового синдрому), віку початку статевого життя, методів контрацепції, наявності гінекологічних та екстрагенітальних захворювань, шкідливих звичок, аналізу соціального статусу, напрямку професійної діяльності. Особливу увагу приділяли вивченню репродуктивної функції обстежуваного контингенту жінок (наявність первинного безпліддя, визначення особливостей перебігу вагітностей, пологів та їх ускладнень у разі вторинного безпліддя). При гінекологічному обстеженні оцінювали стан зовнішніх статевих органів і промежини, довжину піхви, стан її стінок і склепінь, положення, розміри, форму і консистенцію тіла та додатків матки, їх рухливість, болючість при пальпації. При проведенні огляду слизової піхви і піхвової частини шийки матки в дзеркалах оцінювали колір слизової і складчастість стінок піхви, форму і стан зовнішнього вічка шийки матки, наявність візуальних патологічних змін, характер виділень з цервікального каналу і піхвового вмісту. Окрім визначення даних анамнезу і об'єктивної оцінки акушерсько-гінекологічного і соматичного статусу застосовували лабораторні методи обстеження. Інфекційний скринінг пацієнток з хронічними запальними захворюваннями статевих органів проводився шляхом бактеріоскопічного і бактеріологічного обстеження, а також ідентифікації збудників методом ДНК полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

З огляду на різноманітність етіологічних чинників, здатних зумовити виникнення запального процесу в придатку яєчка, для обстеження хворих використовували широкий спектр діагностичних методів, що включали як стандартні методи, так і спеціальні методики. Обстеження хворих проводили за розробленим нами протоколом:

1. Співбесіда (детальна бесіда з хворим і його статевою партнеркою).
2. Загальне клінічне обстеження.

3. Аналіз крові клінічний, основні біохімічні тести.

4. Дослідження стану органів сечової та статеві систем (пальпація, пальцеве ректальне дослідження (ПРД) простати, ультразвукове дослідження органів калитки, простати та сім'яних міхурців).

5. Виявлення уrogenітальної інфекції, патогенної та супутньої флори (мікроскопічний, імунохімічний, бактеріологічний, культуральний, електронномікроскопічний методи, а також полімеразна ланцюгова реакція) у виділеннях уретри, у 3-х порціях сечі, секреті простати, еякуляті.

6. Дослідження еякуляту - спермограма.

7. Визначення вмісту лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, пролактину (ПРЛ) і тестостерону (Тест) у крові.

Клінічна оцінка включала збір анамнезу, огляд, пальпацію та інструментальні методи дослідження статевих органів.

Під час клініко-лабораторного обстеження пацієнтів звертали увагу на ознаки запального процесу в уретрі, характер виділень, стан пахових лімфатичних вузлів, проводили пальпацію органів калитки (ячок, придатків), передміхурової залози та сім'яних міхурців.

Інструментальне обстеження включало ультразвукове дослідження і дуплексне сканування сечостатевого венозного сплетіння та органів калитки, яке проводили на ультразвуковому сканері Acuson 128/XP США із застосуванням монопланового ендокавітального датчика. Вивчення стану передміхурової залози, насінневих пухирців і тканин, що їх оточують, і судин простатичного венозного сплетення здійснювали трансректально. Дослідження органів калитки, лозоподібного венозного сплетення здійснювали транскутанно.

Для дослідження сечостатевих органів використовували методи - пальпація, пальцеве ректальне дослідження простати, ультразвукове дослідження органів калитки, простати і сім'яних міхурців.

Загальний аналіз крові, визначення біохімічних показників проводили за стандартними методиками. Для визначення рівня вмісту в крові найважливіших у плані регуляції статевої функції гормонів (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Тест) використовували

радіоімунологічні методи.

Аналізи сечі (загальний), а також отримані трьома порціями досліджували традиційними методами.

### **2.3. Методи бактеріологічного дослідження.**

Бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження вмісту піхви, уретри та цервікального каналу проводилось, згідно наказу МОЗ України №13 від 1999 року, №234 від 2007 року. Забір матеріалу з цервікального каналу, уретри і заднього склепіння піхви для мікроскопічного дослідження виконувався за допомогою ендцервікальної щітки – Цервікс Браш. Попередньо піхвову частину шийки матки протирали сухим стерильним тампоном. Досліджуваний матеріал наносили на скельця, забарвлювали за Грамом і проводили мікроскопічне дослідження за допомогою світлового мікроскопу з використанням імерсійної системи. Ступінь вираженості лейкоцитарної реакції оцінювали як значну при кількості лейкоцитів понад 50 у полі зору, помірну – від 20 до 50 лейкоцитів у полі зору; у межах норми – від 1 до 20 лейкоцитів в полі зору.

Кількісну оцінку лактобактерій при бактеріологічному дослідженні визначали через 24–48 год інкубації при температурі  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ . Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків за Романовським з подальшим підрахунком «ключових» клітин, постановкою амінного тесту, визначенням рН.

Бактеріологічний метод дослідження базується на якісному і кількісному виділенні та ідентифікації мікроорганізмів, а також визначенні їх чутливості до антибіотиків. Матеріал для дослідження отримували ватним тампоном, переносили в стерильну суху пробірку з притертою пробкою, витримували в термостаті протягом доби при температурі  $37^{\circ}\text{C}$ . Ступінь мікробного обсіменіння визначали методом секреторного посіву на диференційно-діагностичні поживні середовища, які дозволяють виявити максимально можливий спектр аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Для виявлення умовно-патогенної флори використовували 5% кров'яний агар, ендобактерій – середовище Ендо, кокової флори – жовто-соляний

агар. Для ідентифікації дріжджеподібних грибів роду *Candida* посіви здійснювали на середовище Сабуро. Діагностично значуща кількість мікроорганізмів, що визначається з використанням цієї методики, складає  $10^4$  КУО/мл і більше.

Визначення анаеробних мікроорганізмів здійснювали з суворим дотриманням анаеробної техніки. Матеріал, отриманий без доступу кисню, засівали на щільні поживні середовища (тіогліколеве, кров'яний агар з глюкозою, печінковий бульйон та ін.). Усі посіви розміщували в анаеростат на сім діб при температурі 37°C. Для створення анаеробних умов використовували систему Anaerocult (Merck, Німеччина). Якщо з'являлися ознаки росту бактерій, робили мазки, фарбували їх за Грамом та мікроскопіювали. Для подальшої ідентифікації виявлених анаеробних мікроорганізмів використовували набори MicroLaTest «Анаеротест 23» (Erba Lachemas, Чехія).

Для виявлення *Trichomonas vaginalis* застосовувати метод In Pouch™.

З метою виявлення і диференціювання ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) в клінічному матеріалі використовувалась полімеразна ланцюгова реакція з гібридизаційно-флюорисцентною детекцією в реальному часі, як найбільш чутливий метод (Люмінісцентний аналізатор АЛА-1/4, Biosan, Латвія). Результати кількісного визначення ДНК ВПЛ визначались в логарифмах (Lg) копій вірусної ДНК на  $10^5$  клітин людини. Вірусне навантаження менше 3,5 Lg на  $10^5$  клітин інтерпретувалось як клінічно малозначуще, від 3,5 до 6,5 Lg на  $10^5$  – клінічно значуще, вище 6,5 Lg на  $10^5$  – поріг прогресії.

Виявлення ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Herpesvirus I*, *II* в клінічному матеріалі проводилось методом полімеразно-ланцюгової реакції за допомогою люмінісцентного аналізатору АЛА-1/4, Biosan, Латвія.

Для оцінки результатів цитологічного дослідження використовували класифікацію Папаніколау (класифікація CIN) та термінологічну систему Бетесда (The Bethesda system, TBS, 2014 р.), з визначенням інтраепітеліальних плоскоклітинних уражень низького і високого ступеня (LSIL і HSIL). До

некласифікованих атипичних клітин плоского епітелію шийки матки відносяться клітини, які не відповідають критеріям змін того чи іншого ступеня злоякісності (ASCUS).

#### 2.4. Дослідження спермограми

Дослідження спермограми проводили згідно з керівництвом Всесвітньої організації охорони здоров'я. Еякулят отримували після 3-5 денного утримання шляхом мастурбації, після чого його поміщали на 15-30 хв у термостат (37°C) для розрідження. За необхідності (відсутність розрідження) матеріал витримували в термостаті до 2 годин.

Після розрідження визначали макро- і мікроскопічні параметри еякуляту. До перших відносили: об'єм, колір, рН, в'язкість, наявність слизу. До других відносили: концентрацію, рухливість і морфологію сперматозоїдів, співвідношення живих і мертвих сперматозоїдів, концентрацію лейкоцитів, вміст незрілих статевих клітин (НСК), наявність додаткових включень, еритроцитів, лецитинових зерен.

У керівництві ВООЗ визначаються так звані "нормативні" показники спермограми, тобто середнє значення цього показника в певній групі людей:

Параметр	Значення
Об'єм	$\geq 2$ мл
рН	7.2-7.8
Концентрація сперматозоїдів	$\geq 20 \times 10^6$ сперматозоїдів в мл
Кількість сперматозоїдів	$\geq 40 \times 10^6$ сперматозоїдів в еякуляті
Рухливість	$\geq 50$ % активно рухливих сперматозоїдів (a+b класи ) або $\geq 25$ % класу А впродовж 1 години
Морфологія	$\geq 30$ % сперматозоїдів з нормальними голівками
Життєздатність	$\geq 75$ % живих сперматозоїдів

Кількість лейкоцитів	$<1 \times 10^6$
Аглютинація	відсутня
Біохімічні тести	Норма
Фруктоза	$\geq 13$ ммоль/л
Лимонна кислота	$\geq 22.5 - 30$ ммоль/л
Мікрофлора	відсутня, тобто менше $10^3$ бактерій в мл

Нині прийнято позначати концентрацію між 10 і 20 млн/мл ( $10 \text{ млн/мл} < C < 20 \text{ млн/мл}$ ), як олігозооспермію I ступеня, концентрацію  $C < 10$  млн/мл, як олігозооспермію II ступеня. Повна відсутність сперматозоїдів в еякуляті, навіть після центрифугування, називається азооспермією. У тому випадку, коли після центрифугування в осаді еякуляту виявляють поодинокі сперматозоїди, застосовують термін криптоспермія.

Оцінку репродуктивної здатності пацієнтів із безпліддям, що виникло внаслідок інфекцій, що передаються статевим шляхом, проводили на підставі отриманих результатів анамнестичного, клініко-лабораторного дослідження, що включає дослідження спермограми.

## 2.5 Характеристика методів лікування

Критеріями ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів слугували клінічний стан пацієнтів, динаміка лабораторних і функціональних показників. Хороший ефект характеризувався відсутністю відхилень при зазначених дослідженнях, задовільний - позитивною динамікою більшості клінічних і лабораторних показників, відсутність ефекту означала збереження загострення основного процесу без позитивної динаміки показників, які вивчали.

Крім цього, проводили оцінку адекватності терапії, яку проводили в період гострого періоду захворювання, викликаного ППСШ. У зв'язку з цим було введено умовні поняття:

- - повністю адекватна терапія;



- - частково адекватна терапія;
- - неадекватна терапія.

Критеріями оцінки адекватності терапії слугували:

- - раціональність антибактеріальної та протизапальної терапії;  
комплексність лікування (фізіотерапевтичний вплив, ферментні препарати, засоби, що поліпшують мікроциркуляцію, імуномодулятори, антиоксиданти, вітамінні препарати тощо);
- - тривалість терапії (досягнення максимальної регресії запального інфільтрату).

## 2.6. Математичні та статистичні методи.

Математичне опрацювання даних, отриманих у результаті проведених досліджень, здійснювали з використанням методів варіаційної статистики. Під час опрацювання клініко-лабораторних характеристик хворих та ефективності різних методів лікування як критерій достовірності використовували метод  $\chi^2$  за Пірсоном. Міжгрупові відмінності середніх значень показників у групах хворих за вихідними даними і в динаміці визначали за допомогою дисперсного аналізу. Визначення достовірності проводили за критеріями достовірності t Стьюдента, r Spearman, водночас різницю вважали достовірною за  $t > 2$ , та  $p < 0.05$  що відповідало ймовірності безпомилкового прогнозу 95% і більше.

Статистичне опрацювання даних проводили із застосуванням програми "MedStat" і статистичних функцій програми EXCEL за стандартними формулами.

Для визначення достовірності різниці показників, одержаних в різних групах хворих, вираховували середньостатистичне значення (M), визначали середньоквадратичну помилку (m) та значення середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ) з числа досліджень (n) за допомогою таких формул:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (\text{формула 2.4})$$

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{E\alpha^2}{n-1}} \quad (\text{формула 2.5})$$

Достовірність різниці Р між показниками, які порівнюються, визначали за таблицею "t" після попереднього розрахунку показника суттєвості різниці (t) за допомогою формули:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (\text{формула 2.6})$$

Якщо показник вірогідності можливої помилки складав  $P < 0,05$ , то різниця оцінювалася як достовірна.

Для порівняння показників виражених у відносних одиницях (%) використовували таблиці для кількості випадків, які не перевищують 100.

Для більшої кількості досліджень помилку середнього арифметичного (m) визначали за допомогою формули:

$$m = \pm \sqrt{\frac{P(100-P)}{n}} \quad (\text{формула 2.7})$$

Для визначення вірогідності різниць показників, виражених у відносних одиницях (%), статистичний аналіз передбачав:

1. Визначення різниці показників:  $\alpha = P_1 - P_2$  (%)
2. Розрахунок відхилення за допомогою формули:

$$\Delta = \sqrt{\frac{P_1(100-P_1)}{n_1} + \frac{P_2(100-P_2)}{n_2}} \quad (\text{формула 2.8})$$

3. Порівняння  $\alpha$  з  $\alpha t$  ( $e=1,96$ ), якщо  $\alpha > \alpha t$ , то різниця достовірна ( $P < 0,05$ ).

### РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЧОЛОВІЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ НА ПОКАЗНИКИ ФЕРТИЛЬНОСТІ.

#### 3.1. Характеристика пацієнтів з епідидимітом, обумовленими збудниками урогенітальних інфекцій різного таксономічного положення.

Під час аналізу результатів було встановлено, що переважна більшість пацієнтів 96 (93,2%) зі 103, які мали в анамнезі епідидиміт викликаний інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), пред'являли різні скарги (таблиця 3.1.1).

Таблиця 3.1.1. Частота скарг у хворих із безплідних пар, які перенесли епідидиміт викликаний ІПСШ

Характер скарг	1 група n=79		2 група n=24		Усього n=103	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Свербіж і печіння в уретрі	18	22,8±0,07%	8	20,3±0,94%*	26	25,2%
Біль і різь під час сечовипускання	13	16,4±0,34%	4	14,6±2,77%*	17	16,5%
Виділення з уретри	65	82,3±0,03%	11	72,8±0,34%	76	73,8%
Гіперемія слизової оболонки уретри	19	24,1±0,21%	5	20,3±0,21%*	24	23,3%
Набряклість слизової	49	62,0±0,04%	8	56,3±0,04%*	57	55,3%

Збільшення пахових лімфатичних вузлів	6	7,6±0,07%	4	7,8±0,33%*	10	9,7%
Почастішання сечовипускання	4	5,1±0,72%	1	5,8±1,25*	5	4,9%
Відчуття залишкової сечі	4	5,1±0,72%	2	6,3±1,25*	7	6,8%
Болючість органів калитки	55	69,6±0,03%	9	62,1±0,55%*	64	62,1%

\*Відмінності не достовірні між групами,  $p > 0,05$ .

Найчастішою скаргою були виділення з уретри. При цьому у пацієнтів першої групи вони відзначені дещо частіше в  $82,3 \pm 0,03\%$  випадків (65 хворих), проти  $72,8 \pm 0,34\%$  випадків (11 пацієнтів) у другій групі (відмінності достовірні,  $p > 0,05$ ). Вони мали слизовий характер або слизово-гнійний характер. Значна частина пацієнтів скаржилася на болючість у ділянці мошонки - 64 (62,1%). Досить часто спостережувані пацієнти відзначали набряклість слизової і гіперемію губок уретри, що в деяких супроводжувалося збільшенням пахових лімфатичних вузлів.

Розподіл скарг за групами спостереження не показав переважання їх як у 1, так і 2 групі. Відмінності здебільшого мали недостовірний характер.

Під час обстеження збільшення й ущільнення придатка яєчка виявляли в 62 (60,2%) пацієнтів праворуч, у 26 (25,2%) - ліворуч і в 13 (12,6%) пацієнтів з обох боків. При цьому збільшення всього придатка було дещо частіше справа - у 24 (23,3%) пацієнтів, ніж зліва - у 18 (17,5%) пацієнтів (таблиця 3.1.2).

Таблиця 3.1.2. Результати дослідження придатка яєчка у хворих, які перенесли епідидиміт викликаний ІПСШ

Показники	Усього п-103	1 група п-79	2 група п-24
-----------	--------------	--------------	--------------

	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стан придатку правого яєчка						
область ураження						
у межах норми	41	39,8	30	38	11	45,8
збільшена переважно голівка придатка	18	17,5	15	19	3	12,5
збільшено переважно хвостова частина	20	19,4	18	22,8	2	8,4*
збільшений весь придаток	24	23,3	16	20,2	8	33,3*
консистенція						
м'яко-еластична	42	40,8	30	38	12	50
щільна, рубцева	61	59,2	49	62	12	50*
болючість						
безболісна	45	43,7	33	41,8	12	50
помірно або різко	58	56,3	46	58,2	12	50
Дослідження придатку лівого яєчка						
область ураження						
у межах норми	51	49,5	40	50,6	11	45,8
збільшена переважно голівка придатка	22	21,3	13	16,5	9	37,5*
збільшена переважно хвостова частина	12	11,7	11	13,9	1	4,2*
збільшений весь придаток	18	17,5	15	19	3	12,5

консистенція						
м'яко-еластична	53	51,5	42	53,2	11	45,8
щільна, рубцева	50	48,5	37	46,8	13	54,2
болючість						
безболісна	53	51,5	44	55,7	9	37,5*
помірно або різко	50	48,5	35	44,3	15	62,5*
Сім'яні міхурці						
не пальпуються	103	100	79	100	24	100
пальпуються	-	-	-	-	-	-
безболісні	-	-	-	-	-	-
болючі під час пальпації	-	-	-	-	-	-
Праве яєчко						
розміри						
понад 40 мм	103	100	79	100	24	100
менше 40мм	-	-	-	-	-	-
конгломерат із придатком яєчка						
Є	-	-	-	-	-	-
Ні	103	100	79	100	24	100
Орхіт						
Є	-	-	-	-	-	-
Ні	103	100	79	100	24	100
Ліве яєчко						
розміри						
понад 40 мм	103	100	79	100	24	100
менше 40мм	-	-	-	-	-	-
конгломерат із придатком яєчка						

Є	-	-	-	-	-	-
Ні	103	100	79	100	24	100
Орхіт						
Є	-	-	-	-	-	-
Ні	103	100	79	100	24	100

\* відмінність достовірна порівняно з 1 групою  $p < 0,05$

Слід зазначити, що праворуч однаково часто були збільшені голівка придатка і хвостова частина (17,5% і 19,4%, відповідно), а зліва переважало переважне збільшення голівки придатка (21,3% і 11,7%, відповідно). У 2 (1,9%) випадках відзначено зменшення придатка яєчка.

Звертає увагу, що в пацієнтів із безпліддям на тлі епідидиміту викликаного *Ureaplasma Urealiticum*, *Chlamidia Trachomatis* та *Trichomonas Vaginalis* (1А, 1Б група), достовірно частіше спостерігалось збільшення хвостової частини придатка як праворуч (22,8% проти 8,4%), так і ліворуч (13,9% проти 4,2%). А в пацієнтів із наявністю *Mycoplasma Hominis* та HPV (2 група) частіше спостерігалось збільшення праворуч усього придатка (33,3% проти 20,2%) і зліва голівки придатка (37,5% проти 16,5%) ( $p < 0,05$ ).

У половини хворих було виявлено ущільнення придатка яєчка, як справа, так і зліва. У пацієнтів 1 групи спостереження ця симптоматика спостерігалася найчастіше, так її питома вага з правого боку становила 62% випадків проти 50% у пацієнтів 2 групи. Зліва групові відмінності в частоті ущільнення придатка яєчка були недостовірними. Пальпація була болючою у 58 (56,3%) хворих праворуч і у 50 (48,5%) хворих ліворуч. У пацієнтів, які перенесли епідидиміт, що виник внаслідок UU, СТ та TV (1 група), пальпація придатків яєчка була менш болючою. Так, якщо за частотою праворуч цей симптом не відрізнявся від пацієнтів, які перенесли епідидиміт, викликаний МН та HPV (2 групи), то зліва болючість була значно рідшою - 44,3% проти 62,5%.

Таким чином, для пацієнтів з 1 групи характерне переважне ураження хвостової частини придатка яєчка і менша болючість під час його пальпації.

При ультразвуковому дослідженні органів калитки у 7 (6,8%) пацієнтів відмічалася інфільтрація не тільки придатка, але було відзначено залучення в процес оболонки яєчка. Однак саме яєчко залишалося інтактним. Розміри яєчок з обох боків були не менше 40 мм. У жодному випадку не спостерігалися ознаки орхіту, яєчка з придатком не утворювали єдиного конгломерату, і не було відзначено флуктуації.

Як свідчать дані анамнезу, всі пацієнти раніше отримували лікування з приводу перенесених запальних захворювань статеві сфери. У таблиці таблиця 3.1.3 представлено різні види проведеної терапії.

Таблиця 3.1.3. Характер проведеної терапії у хворих у період гострої фази епідидиміту

Вид терапії	Усього n=103	1 група n=79		2 група n=24	
	абс.	%	абс.	%	абс.
Антибіотики	103	100	79	100	24
Біогенні стимулятори	53	51,5	42	51,2	11
Нестероїдні протизапальні засоби	46	44,7	35	44,3	11
Ферментні препарати	36	35	26	32,9	10
Фізіотерапевтичне місцеве лікування у т.ч.					
УВЧ-терапія	49	47,6	33	41,7	16
Електрофорез	25	24,3	22	27,8	3
Лазеротерапія	2	1,9	-	-	2
Магнітотерапія	3	2,9	-	-	3



Усі хворі насамперед отримували антибактеріальну терапію. Переважно використовували препарати широкого спектра дії, найчастіше тетрациклінового ряду (доксициклін). У спостережуваних пацієнтів широко застосовували фторхіноліни та макроліди.

Друге місце за частотою використання посідали біогенні стимулятори та нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен, диклофенак, індометацин). У значної частини хворих призначали ферментні препарати (хемотрипсин, серрапептаза, лідаза).

З фізіотерапевтичних процедур найчастіше використовували УВЧ-терапію, електрофорез.

Під час бактеріоскопічного дослідження зіскрібка зі слизової уретри у 95 (92,2%) пацієнтів виявлено різну кількість слизу, у 35 (34%) хворих - велику кількість видозмінених епітеліальних клітин, у 23 (22,3%) - підвищену кількість лейкоцитів (більше ніж 10 у полі зору), а також змішану кокову і паличкову мікрофлору більш ніж у половини пацієнтів - у 57 (55,3%) (таблиця 3.1.4).

Таблиця 3.1.4. Результати бактеріоскопічного дослідження у хворих із безплідних пар, які перенесли епідидиміт викликаний ІПСШ

Показники	Усього п-103		1 група п-79		2 група п-24	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкоцити						
0-5 у п/зору	59	57,3	48	60,8	7	45,8
5-10 у п/зору	21	20,4	15	9	6	25
більше 10 у п/зору	23	22,3	16	20,2	7	29,2
Епітелій						

відсутні або помірно рясно	68	66	56	70,9	12	50
рясно	35	34	23	29,1	12	50*
Слиз						
відсутні	8	7,8	4	5,1	3	12,5
помірно або рясно	95	92,2	99	94,9	21	87,5*
Грам + коки						
Так	57	55,3	44	55,7	13	54,2
Ні	46	44,7	35	44,3	17	45,8
Грам - палички						
Так	42	40,8	35	44,3	7	29,2*
Ні	61	59,2	44	55,7	17	70,8
Грам + палички						
Так	40	38,9	23	29,1	17	70,8*
Ні	63	61,1	56	70,9	7	29,2
Інші Так						
Так	6	5,8	6	7,6	-	_*
Ні	97	94,2	73	94,2	24	100

\* відмінність достовірна порівняно з 1 групою  $p < 0,05$

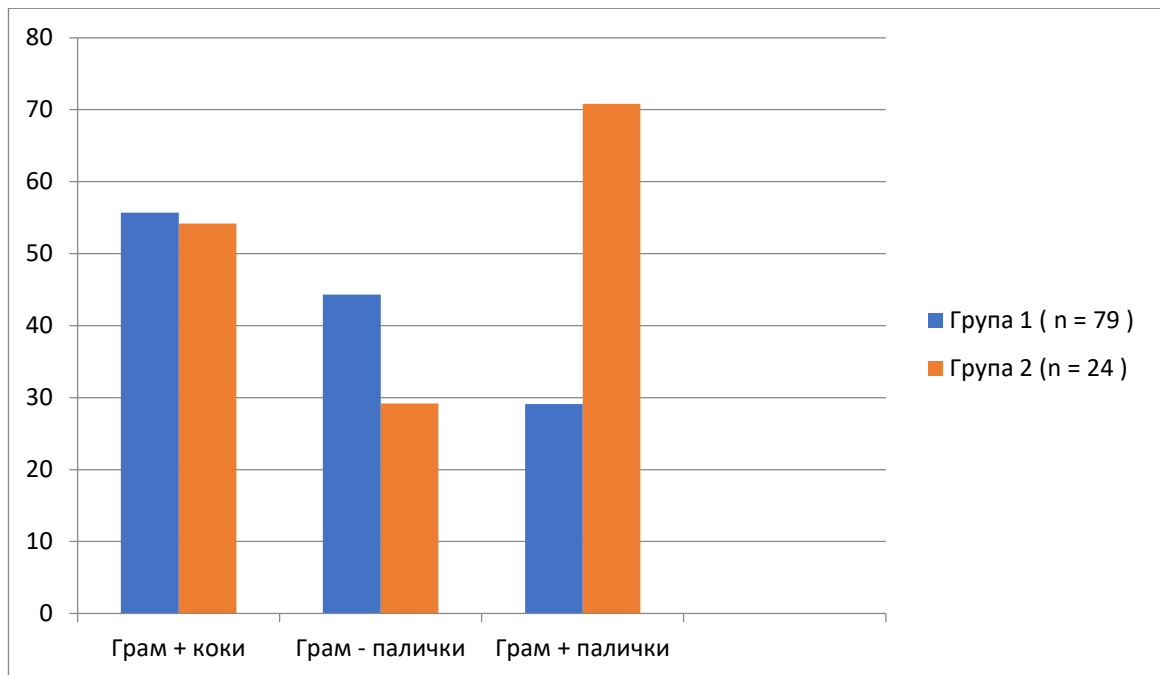


Рис. 3.1.1. Порівняння бактеріоскопічного обстеження пацієнтів з епідидимітом.

При порівняльному аналізі за групами спостереження було встановлено переважання зазначених змін у 2 групі. Тільки щодо грамнегативної паличкової флори переважання останньої відзначено в 1 групі (44,3% проти 29,2%, відповідно). Крім цього, у пацієнтів у 1 групі в мазках з уретри відмічалася й інша флора.

Під час проведення молекулярно-біологічного (ПЛР-Real-time), бактеріологічного (культуральна діагностика флори, культура хламідій у клітинах Мак-Коя, Im-Pouch тест для визначення *Trichomonas Vaginalis*), бактеріоскопічного методів (РІФ, мазки, забарвлені за Грамом, дослідження секрету передміхурової залози) отримано такі результати: хламідійну інфекцію виявлено в 45 (56,9%) пацієнтів, уреоплазмозу - 79 (100%), мікоплазмозу - 24 (30,3%) (таблиця 3.1.5).

Таблиця 3.1.5. Результати обстеження хворих з епідидимітами викликаних ПСШ із безплідних пар

Показники	Усього п-103		1 група п-79		2 група п-24	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бактеріоскопічна діагностика						
Chlamydia trachomatis методом РІФ						
Так	45	43,6	45	56,9	-	—*
Ні	58	56,4	58	43,1	24	100
ПЛР діагностика						
Chlamydia trachomatis						
Так	45	43,6	45	56,9	-	—*
Ні	58	56,4	58	43,1	24	100
Mycoplasma hominis						
Так	24	23,3	-	-	24	100
Ні	79	76,6	79	100	-	-
Mycoplasma genitalis						
Так	-	-	-	-	-	-
Ні	103	100	79	100	24	100
Ureaplasma urealyticum						
Так	79	76,6	79	100	-	-
Ні	24	23,3	-	-	24	100
Вірус папіломи людини						
Так	24	23,3	-	-	24	100

Ні	79	76,6	79	100	-	-
Бак. дослідження на <i>Trichomonas Vaginalis</i> ( Im-Pouch test )						
<i>Trichomonas Vaginalis</i>						
виявлені	34	33,0	34	43	-	-
не виявлено	69	77,0	45	69	24	100
Бак.дослідження <i>Ureaplasma urealyticum</i> і <i>Mycoplasma hominis</i> методом DUO						
<i>Ureaplasma urealyticum</i>						
виявлено ріст у титрах понад $10^3$ КУО/мл	79	76,6	79	100	-	-
виявлено ріст у титрах менше $10^3$ КУО/мл	-	-	-	-	-	-
зростання немає	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma hominis</i>						
виявлено ріст у титрах понад $10^3$ КУО/мл	24	23,3	-	-	24	100
виявлено ріст у титрах менше $10^3$ КУО/мл	-	-	-	-	-	-
зростання немає	98	95,1	74	93,7	24	100

\* відмінність достовірна порівняно з 1 групою  $p < 0,05$

Зазначені збудники виділялися здебільшого в пацієнтів 1 групи, достовірні відмінності порівняно з 2 групою були щодо UU та МН. Слід зазначити, що з 45 випадків виявленої хламідійної інфекції в 42 випадках вона мала місце в тих пацієнтів, у яких її вже виявляли в період гострого епідидиміту, а в одному випадку її було виявлено в пацієнтів 2 групи. Аналогічна ситуація мала місце і щодо мікоплазмової інфекції. Уреаплазма була виявлена у 79 пацієнтів, які мали цю інфекцію в періоді гострого епідидиміту, у 34 пацієнтів, які мали в анамнезі перенесений епідидиміт, у 45 - хламідійний епідидиміт, у 24 - мікоплазменний епідидиміт, і у 7 пацієнтів 2 групи (таблиця 3.1.6).

Таблиця 3.1.6. Розподіл випадків виявлення збудників ЗПСШ у віддалені терміни у спостережуваних хворих

Збудник Групи	уреаплазма	трихомонади	хламідії	мікоплазма
уреаплазма				
трихомонади	2		-	2
хламідії	3		-	-
мікоплазма	-	2	-	-
Усього	5	2	0	2

Отримані результати дають змогу припустити можливу етіопатогенетичну роль виявлених збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, у порушенні сперматогенезу в пацієнтів 1 групи.

### **3.2. Характеристика сперматологічних показників у досліджуваних пацієнтів.**

Показники дослідження спермограми у віддалені терміни, які не відповідають нормативним показникам ВООЗ, виявлено у 81 (79,4%) пацієнта: у 64 (81%) пацієнтів, які перенесли епідидиміт викликаний ІПСШ (1 група), і у 17 (70,8%) пацієнтів із епідидимітом викликаним ІПСШ (2 група). Під час дослідження спермограми встановлено, що єдиним показником, який відповідає параметрам,

рекомендованим ВООЗ, майже у всіх хворих був час розрідження еякуляту (таблиця 3.2.1).

Таблиця 3.2.1. Результати дослідження спермограми у хворих із безплідних пар

Показники	Усього п-103		1 група п-79		2 група п-24	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Час утримання</b>						
2-3дня	47	45,6	33	41,8	14	58,3
понад 4 дні	56	54,4	46	58,2	10	41,7
<b>Обсяг</b>						
до 2мл	<b>33</b>	<b>32</b>	24	30,4	9	37,5*
від 2 до 5 мл	67	65,1	55	69,6	12	50
понад 5 мл	3	2,9	-	-	3	12,5
<b>Колір</b>						
сірувато-білий	61	59,2	49	62	12	50
інший	42	40,8	30	38	12	50
<b>РН</b>						
менше 7,2	1	1	-	-	1	4,2
від 7,2 до 7,6	59	57,3	42	53,2	17	70,8*
понад 7,6	<b>43</b>	41,7	37	46,8	6	25*
<b>В'язкість</b>						
у межах норми	92	89,3	71	89,9	21	87,5
знижена	-	-	-	-	-	-
підвищена	<b>11</b>	<b>10,7</b>	3	12,5	8	10,1
<b>Час розрідження</b>						
до 20 хв	-	-	-	-	-	-
20-30 хв	96	93,2	72	91,1	24	100
понад 30 хв	7	6,8	7	8,9	-	-
<b>Концентрація сперматозоїдів в 1мл</b>						

сперматозоїди відсутні або менш як 20 млн/мл	<b>73</b>	<b>70,9</b>	58	73,4	15	62,5*
понад 20млн/мл	30	30,1	21	26,6	9	37,5
<b>Живі сперматозоїди</b>						
50%	92	89,3	71	89,9	21	87,5
менше 50%	<b>11</b>	<b>10,7</b>	8	10,1	3	12,5
<b>Рухливість</b>						
Зниження понад 40%	60	58,3	49	62	И	45,8
30-40%	16	15,5	14	17,7	2	8,4
менше 40%	<b>27</b>	<b>26,2</b>	16	20,3	11	45,8*
<b>Морфологія</b>						
більше 30%	53	51,4	41	51,9	12	50
20-30%	39	37,9	28	35,4	И	45,8
менше 20%	<b>11</b>	<b>10,7</b>	10	12,7	1	4,2*
<b>Клітини сперматогенезу</b>						
менше 2%	<b>49</b>	<b>47,6</b>	39	49,4	10	41,7*
понад 3%	54	52,4	40	50,6	14	58,3
<b>Лейкоцити</b>						
менше 1 млн/мл	61	59,2	44	55,7	17	70,8
понад 1 млн/мл	<b>42</b>	<b>40,8</b>	35	44,3	7	29,2*
<b>Еритроцити</b>						
Є	14	13,6	11	13,9	3	12,5
Ні	89	86,4	68	86,1	21	87,5
<b>Клітини епітелію</b>						
багато	<b>2</b>	<b>1,9</b>	-	-	2	8,3*
поодинокі	101	98,1	79	100	22	91,7



Слиз						
Є	25	24,3	22	27,8	3	12,5*
Ні	78	75,7	57	72,2	21	87,5
Додаткові включення						
Є	17	16,5	15	19	2	8,3*
Ні	86	83,5	64	81	22	91,7
Лецитинові зерна						
Є	103	100	79	100	24	100
Ні	-	-	-	-	-	-
Аглютинація						
Ні	95	92,2	74	93,7	21	87,5
t f-1	8	7,8	5	6,3	3	12,5

\* відмінність достовірна порівняно з 1 групою  $p < 0,05$

Зменшення об'єму еякуляту (менше 2 мл) відзначалося в одній третині пацієнтів як 1-ї - у 24 (30,4%), так і 2-ї групи - у 9 (37,5%). У половині спостережуваних хворих була зміна кольору і рН еякуляту. Поодинокі для кожної групи пацієнтів випадки відхилення від норми в'язкості еякуляту не позначалися істотно на середніх величинах цих показників.

Відхиленнями, що зустрічалися частіше, були зміни концентрації та функціональних можливостей сперматозоїдів. Зменшення концентрації сперматозоїдів менше 20 млн/мл у всієї групи пацієнтів, які перенесли епідидиміт, відмічалось в 73 (70,9%) випадках: у 58 (73,4%) пацієнтів 1 групи і у 15 (62,5%) пацієнтів 2 групи.

Найчастіше як у 1, так і у 2 групі спостерігалася олігозооспермія 1 ступеня - у 41 (51,9%) і у 8 (33,3%) хворих відповідно. Олігозооспермія 2 ступеня мала місце у 10 (12,7%) пацієнтів 1 групи і у 4 (16,7%) пацієнтів 2 групи. Азооспермію виявляли частіше у хворих із перенесеним епідидимітом (2 група) - у 3 (12,5%) випадків, ніж у хворих, що перенесли епідидиміт (1 група) - у 7 (8,9%) випадків (рис. 3.2.1).

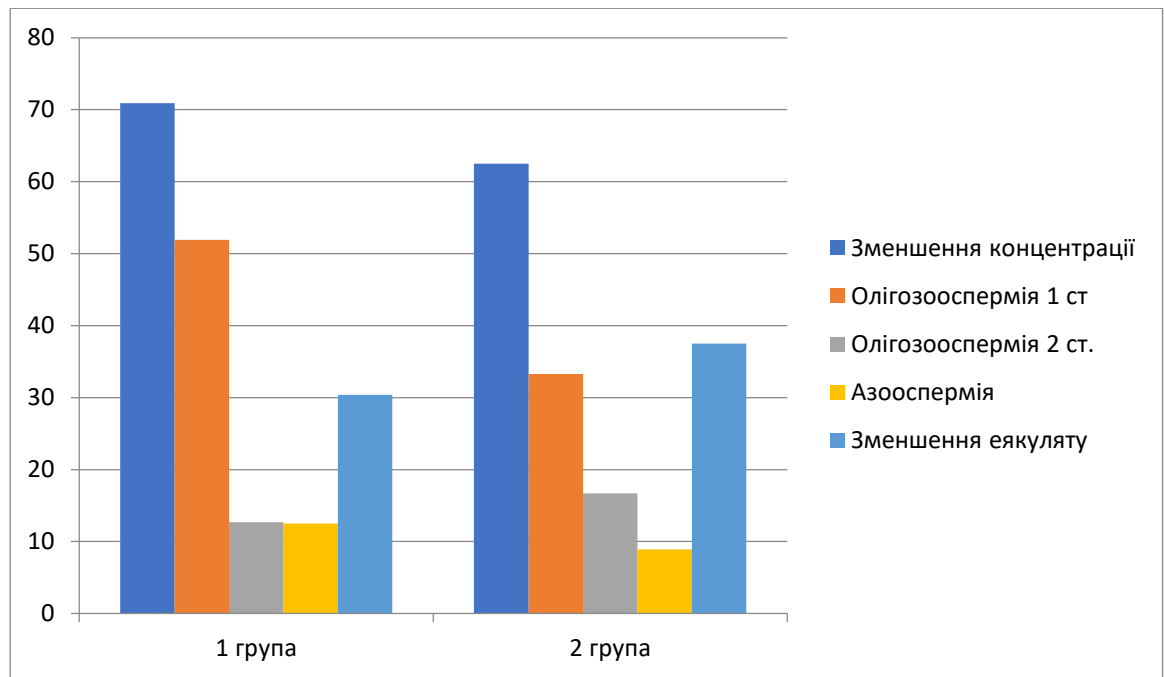


Рис. 3.2.1 Порівняльна характеристика пацієнтів з перенесеним епідидимітом

Вміст живих сперматозоїдів менше ніж 40% спостерігався у 8 (10,1%) випадків у пацієнтів 1 групи та у 3 (12,5%) пацієнтів 2 групи. Слід зазначити, що досить часто виявляли зниження рухливості сперматозоїдів у 60 (58,3%), особливо у пацієнтів 1 групи. Так, кількість рухомих сперматозоїдів понад 40% у цій групі відмічалася тільки в 49 (62%) випадків. У 2 групі цей показник становив 45,8%.

Аналогічні зміни відзначалися щодо морфологічних змін сперматозоїдів. Вміст сперматозоїдів нормальної будови менш як 30% відзначався тільки в половини пацієнтів 1 і 2 групи - у 38 (48,1%) і 12 (50%) хворих, відповідно. Високим був вміст і незрілих форм сперматозоїдів. Понад 3% було зареєстровано в 40 (50,6%) досліджень у 1 групі та 14 (58,3%) - у 2 групі.

Характерною була також лейкоспермія (понад 1 млн./мл), яка загалом становила 40,8% (у 42 хворих). Так, якщо у пацієнтів 1 групи вона була у 35 (44,3%) хворих, то 2 групи - у 7 (29,2%). Це супроводжувалося збільшенням кількості слизу в пацієнтів 1 групи у 22 (27,8%) випадків. Збільшення кількості еритроцитів в еякулятах спостерігали в 14 (13,9%) випадків, однаково часто в 1 і 2 групах - 13,9% і 12,5% відповідно (рис. 3.2.2.). Виражених відхилень у кількості

епітеліальних клітин відзначено не було. З додаткових включень у всіх пацієнтів відзначалися лецитинові зерна.

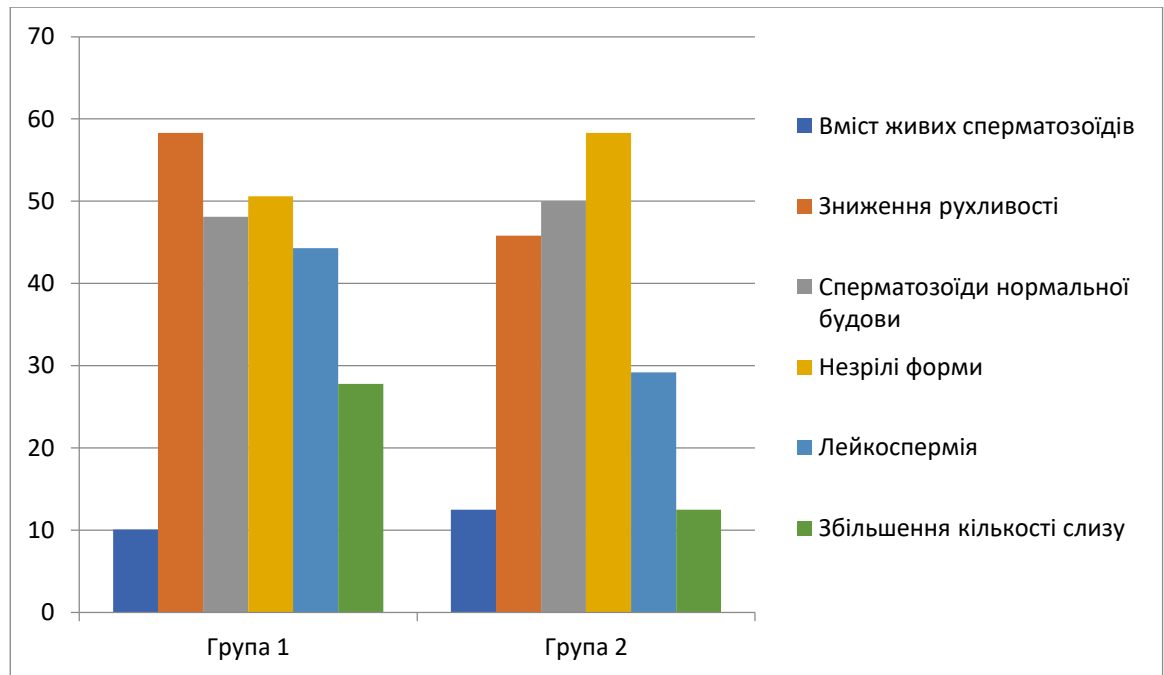


Рисунок 3.2.2 Порівняльна характеристика морфології та реактивних змін пацієнтів з перенесеним епідидимітом

Таким чином, патоспермія частіше зустрічалася у пацієнтів 1 групи, у яких перенесений епідидиміт в анамнезі був відомої етіології, тобто пов'язаний з інфекціями: UU + СТ + TV. Це особливо стосується таких відхилень, як олігозооспермія.

Середні значення основних показників спермограми за групами спостереження представлені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2. Середні значення основних показників дослідження спермограми за групами спостереження

Показники	1 група	2 група
Обсяг (мл)	1,740,8*	2,040,5
РН	7,2±0,05*	7,340,16
В'язкість (см)	2,840,7*	2,640,8*
Концентрація	19,243,24*	39,148,33

сперматозоїдів (млн./мл)		
Живі сперматозоїди (%)	52,343,5*	76,942,7
Рухливість (%)	21,542,6*	28,5 42,1*
Морфологія (%)	21,142,44*	35,943,1
Клітини сперматогенезу (%)	1,640,25	1,840,19
Лейкоцити (млн./мл)	0,940,3	1,640,7*

\* відмінність достовірна порівняно з нормою  $p < 0,05$

У пацієнтів із безпліддям, що виникло внаслідок ІПСШ, спостерігалися відхилення від норми середніх значень майже всіх показників еякуляту.

Таким чином, отримані дані дали змогу оцінити функціональний і морфологічний стан зрілих сперматозоїдів і ступінь їхньої активності за хронічного запального ураження придатків яєчок.

Ультразвукове дослідження придатків яєчка у спостережуваних пацієнтів підтвердило дані пальпаторного дослідження. У хворих 1 групи частіше спостерігалось збільшення хвостової частини придатка - у 29 (36,7%), а у 2 групи - за правобічного процесу всього придатка - у 8 (33,3%) і лівобічного процесу головки придатка - у 9 (35,7%). Їх ультраструктура характеризувалася вогнищевим підвищенням ехогенності. Кістозні утворення в придатках яєчок виявляли в 11 (10,7%) пацієнтів 1 групи і в 6 (5,8%) пацієнтів 2 групи. Ехографічні ознаки кальцинозу були виявлені у 3 (2,9%) хворих 1 групи.

### **3.3 Результати загальносоматичного обстеження пацієнтів.**

Більш ніж у половини спостережуваних пацієнтів - у 62 (60,2%) відмічались різні супутні захворювання, які здебільшого належали до класу хвороб системи кровообігу. На момент обстеження іншої патології з боку органів сечостатевої системи виявлено не було.

У клінічних аналізах крові у двох третин хворих відзначалися різні відхилення, а в половини вони свідчили про запальні зміни в організмі (таблиця

3.3.1). Так, у 30 (29,1%) відмічався лейкоцитоз, у 15 (14,6%) - з нейтрофіліозом, у 33 (32%) - паличкоядерний зсув (понад 6%), у 53 (51,5%) - прискорена ШОЕ.

Лабораторне дослідження сечі - невід'ємний елемент урологічного обстеження. У зв'язку з цим насамперед усім спостережуваним пацієнтам було проведено аналіз сечі з мікроскопічним дослідженням сечового осаду.

Таблиця 3.3.1. Результати клінічного аналізу крові у пацієнтів із безплідних пар, які перенесли епідидиміт викликаний ППСШ

Показники	Усього п-103		1 група п-79		2 група п-24	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Гемоглобін</b>						
норма	42	40,8	33	41,8	9	37,5
менше 130	<b>39</b>	<b>37,9</b>	28	35,4	11	45,8*
більше 160	22	21,3	18	22,8	4	16,7
<b>Еритроцити</b>						
норма	56	54,4	42	53,2	14	58,3
менше 4,0	<b>26</b>	<b>25,2</b>	22	27,8	4	16,7*
більше 5,0	21	20,4	15	19	6	25
<b>Кольоровий показник</b>						
норма	100	97,1	76	96,2	24	100
менше 0,85	<b>3</b>	<b>2,9</b>	3	3,8	-	.*
понад 1,05	-	-	-	-	-	-
<b>Тромбоцити</b>						
норма	90	87,4	68	86,1	22	91,7
менше! 80	<b>13</b>	<b>12,6</b>	11	13,9	2	8,3*
Більше 320	-	-	-	-	-	-
<b>Лейкоцити</b>						
норма	44	42,7	33	41,8	11	45,8

менше 4,0	29	28,2	23	29,1	6	25
понад 9,0	30	<b>29,1</b>	23	29,1	7	29,2
Паличкоядерні нейтрофіли						
норма	70	68	53	67,1	17	70,8
понад 6	<b>33</b>	<b>32</b>	26	32,9	7	29,2
Сегментоядерні нейтрофіли						
норма	44	42,7	35	44,3	9	37,5
менше 47	44	42,7	33	41,8	11	45,8
понад 72	<b>15</b>	<b>14,6</b>	11	13,9	4	16,7
Еозинофіли						
норма	39	37,9	28	34,4	11	45,8
понад 5	<b>64</b>	<b>62,1</b>	51	65,6	13	54,2*
Лімфоцити						
норма	44	42,7	33	41,8	11	45,8
менше 19	15	14,6	И	13,9	4	16,7
понад 37	<b>44</b>	<b>42,7</b>	35	43	9	37,5
ШОЕ						
норма	50	48,5	39	49,4	11	45,8
понад 10	<b>53</b>	<b>51,5</b>	40	50,6	13	54,2*

\* відмінність достовірна порівняно з 1 групою  $p < 0,05$

Під час клінічного дослідження сечі у спостережуваних хворих відмічали сліди білка в 59 (57,3%) випадках, помірну лейкоцитурію в 55 (53,4%), оксалатурію - у 47 (45,6%) і уратурію - в 56 (54,4%) випадках (таблиця 3.3.2).

Таблиця 3.3.2. Результати клінічного аналізу сечі у пацієнтів із безплідних пар, які перенесли різні форми епідидимітів викликаних збудниками різного таксономічного положення

Показники	Усього п-103	1 група п-79	2 група п=24
-----------	--------------	--------------	--------------

	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Прозорість</b>						
повна	50	48,5	35	44,3	15	62,5
злегка каламутна	53	51,5	44	55,7	9	37,5
каламутна	-	-	-	-	-	-
<b>Відносна щільність</b>						
ізостенурія	74	71,8	59	74,7	15	62,5
гіперстенурія	29	28,2	20	25,3	9	37,5
гіпостенурія	-	-	-	-	-	-
<b>Білок</b>						
білок відсутній	44	42,7	33	41,8	11	45,8
сліди білка	<b>59</b>	<b>57,3</b>	46	58,2	13	54,2
наявність білка	-	-	-	-	-	-
<b>Глюкоза</b>						
відсутня	87	84,5	64	81	23	95,8
сліди	<b>16</b>	<b>15,5</b>	15	19	1	4,2*
наявність	-	-	-	-	-	-
<b>Лейкоцити</b>						
поодинокі	48	46,6	35	44,3	13	54,2
понад 5 у п/зр	<b>55</b>	<b>53,4</b>	44	55,7	11	45,8
<b>Солі</b>						
оксалати	<b>47</b>	<b>45,6</b>	35	44,3	12	50
урати	56	<b>54,4</b>	44	55,7	12	50

\* відмінність достовірна порівняно з 1 групою  $p < 0,05$

Для виключення порушення функції різних органів і систем (що побічно впливають на репродуктивну функцію), зокрема, нирок, ендокринних залоз та ін., пацієнтам проводили біохімічне дослідження аналізів крові. Важливими параметрами для оцінки були рівень сечовини та креатиніну, вмісту глюкози,

альбуміну, холестерину, калію в сироватці крові. У таблиці 3.3.3 наведено вихідні дані біохімічних досліджень у спостережуваних хворих.

Таблиця 3.3.3. Результати досліджень біохімічних параметрів у хворих із безплідних пар, які перенесли різні форми епідидимітів викликаних збудниками різного таксономічного положення

Параметри, одиниці виміру	Норма	Значення
Загальний білок (г/л)	58-82	56±7,5
Альбумін (%)	52-66	50±3,0
Лужна фосфатаза (МО/л)	до 644	671±1,2
Загальний білірубін (мкмоль/л)	8-19	9,34±4,1
Холестерин (ммоль/л)	до 6,7	8,24±1,2*
Ліпіди загальні (г/л)	3,5-8,0	7,94±2,2
Глюкоза (ммоль/л)	3,9-5,8	6,34±2,1*
Сечовина (ммоль/л)	1,7-8,3	5,04±1,7
Сечова кислота (ммоль/л)	0,17-0,41	0,254±0,04
Креатинін (ммоль/л)	35-100	89±49,1
Калій (ммоль/л)	3,7-5,12	4,64±0,8
Кальцій загальний (ммоль/л)	2,02-2,6	1,84±0,6*
Натрій (ммоль/л)	135-147	117,04±15,4

\*достовірна відмінність від нормальних значень ( $p < 0,05$ )

Характеризуючи групу загалом, слід сказати, що мало місце підвищення середнього рівня холестерину і глюкози та зниження загального білка, альбуміну, кальцію. Інші показники (зокрема й креатинін, сечовина, сечова кислота) були в межах вікової норми. Зазначені зміни були пов'язані з наявними у спостережуваних пацієнтів супутніми хворобами серцево-судинної системи і не могли впливати на інфертильність пацієнтів.



При пальцевому ректальному обстеженні у всіх пацієнтів виявляли не збільшену, туго-еластичної консистенції, безболісну передміхурову залозу.

При трансректальному ультразвуковому скануванні передміхурової залози було встановлено, що її розміри у спостережуваних хворих коливалися від 28 до 50,8 см<sup>3</sup>. Середні значення розмірів передміхурової залози становили 30,12±14,4 см<sup>3</sup> і за групами спостереження не мали статистично значущих відмінностей. У всіх 103 пацієнтів структура передміхурової залози характеризувалася рівномірно нормальною ехогенністю, відсутністю конкрементів, кіст і переривчастості капсули.

Дане дослідження дало змогу встановити відсутність вогнищевих утворень або ущільнень передміхурової залози, асиметрію органа, отже можливий її вплив на репродуктивну функцію спостережуваних пацієнтів.

Крім цього, визначення вихідного рівня простато-специфічного антигену сироватки крові показало наявність нормальних значень у всіх випадках. Середні значення цього показника за групами спостереження розподілилися таким чином: 1 група - 2,95±1,4 нг/мл; 2 група - 2,7±0,9 нг/мл.

Показання до проведення медикаментозної терапії

1. Скарги - на безпліддя та зміни з боку придатка яєчка.
2. Клінічні дані - збільшення, ущільнення, болючість придатка яєчка.
3. УЗД-дослідження - зміна структури залози
4. Виявлення етіопатогенних мікробів.
5. Дослідження спермограми в поєднанні з макро- та мікроскопічними змінами еякуляту.

Таким чином, клініко-лабораторні, імунологічні дослідження, морфо-функціональна оцінка стану придатка яєчка хворих із безплідних пар, які перенесли різні форми ПСШ, засвідчили певні особливості в перебігу процесу і стану інфертильності в спостережуваних пацієнтів залежно від передбачуваної етіології захворювання, тобто наявності тієї чи іншої інфекції, що передається статевим шляхом. У зв'язку з цим особливий інтерес представляє проведення аналізу отриманих результатів залежно від характеру збудника (хламідії,

мікоплазма, уреоплазма, трихомонада), а також від ступеня порушення, давності, поширеності процесу і характеру проведеної терапії.

### 3.4. Стан репродуктивної функції у досліджуваних пацієнтів.

На підставі анамнестичних і клініко-лабораторних даних безпліддя було діагностовано у 79 (76,7%) зі 103 спостережуваних пацієнтів. Діагноз ґрунтувався насамперед на відсутності вагітності у дружини щонайменше 1 року нормального статевого життя і виявленої в результаті обстеження патоспермії, а також на встановленні фертильності подружжя. Слід зазначити, що в половини з них до перенесеного епідидиміту були діти. Тільки 9 пацієнтів не пред'являли зазначених скарг у зв'язку з тим, що не хотіли мати дітей. Основною причиною небажання мати дітей був вік пацієнтів: 3 пацієнти були віком до 20 років і 6 пацієнтів старше 40 років. Однак діагноз безпліддя був у них встановлений на підставі вираженої патоспермії.

Найчастіше порушення репродуктивної функції відзначалося у пацієнтів, які перенесли епідидиміт, що виник у зв'язку з *Ureaplasma Urealiticum* + *Chlamidia Trachomatis*; *Ureaplasma Urealiticum* + *Trichomonas Vaginalis* (1 група) - у 54 (68,4%) із 79 хворих. Частота зазначених порушень епідидиміту викликаного *Mycoplasma Hominis* та HPV (2 група) становила 37,5% (у 9 із 24 пацієнтів) ( $p < 0,05$ ). Виявлено залежність фертильних порушень і від характеру ІПСШ. Так, найбільша кількість випадків безпліддя була відмічена у хворих (група 1А), які перенесли епідидиміт UU + СТ: у 32 (71,1%) із 45 пацієнтів і UU + TV (група 1Б) - у 21 (61,7%) із 34 пацієнтів. Значно рідше спостерігалися симптоми безпліддя у хворих з епідидимітом, викликаним МН та HPV - у 7 (30,4%) із 24 пацієнтів.

Нами було також виявлено відхилення під час дослідження спермограми дослідженні у пацієнтів з епідидимітом, які перенесли ІПСШ різної етіології, що були причиною інфертильності (таблиця 3.4.1).

Таблиця 3.4.1. Результати дослідження спермограми у хворих залежно від мікробного агента

Показники	1А група (UU + СТ)	1В група (UU + TV)	2 група (МН + HPV)

Об'єм (мл)	1,7±0,6*	1,6±0,15*	1,7±0,4
pH	7,0±0,11*	7,1±0,08*	7,4±0,16
В'язкість (см)	2,7±0,4*	2,9±0,4*	2,9±0,8*
Концентрація сперматозоїдів (млн. 1мл)	19,1±6,17*	26,1±8,22*	40,1 ±7,34
Живі сперматозоїди (%)	58,7±8,9*	67,4±5,5*	76,9±2,9
Рухливість (%)	26,5 ±3,1*	29,7±3,1*	41,1±6,4
Морфологія (%)	21,1±3,32*	26,4±2,2*	30,0±2,11
Клітини сперматогенезу (%)	1,8±0,15*	1,6±0,22*	2,0±0,07
Лейкоцити (млн./мл)	1,6±0,5*	1,5±0,3*	1,5±0,4*

\* відмінність достовірна порівняно з нормою  $p < 0,05$

У разі запального процесу, у пацієнтів 2 групи, відзначалося зменшення об'єму (1,7±0,4 мл) і підвищення в'язкості еякуляту (2,9±0,8 см), зменшення рухливості сперматозоїдів (41,1±6,4%). У пацієнтів 1 групи виявляли глибші зміни в показниках концентрації (19,1±6,17 і 20,1±8,22 млн/мл), рухливості сперматозоїдів (26,5±3,1% і 29,7±3,1%). Зсув pH еякуляту в кислий бік (7,0±0,11 і 7,1±0,08) свідчив про наявність хронічного запального процесу. У пацієнтів групи 1А спостерігалось зниження кількості живих форм сперматозоїдів (58,7±8,9%), у пацієнтів групи 1Б - зниження концентрації сперматозоїдів (26,1±8,22 млн/мл), глибші зміни їхнього якісного складу - збільшення кількості клітин з аморфною голівкою (27,6±4,65%), аномалією джгутика (27,4±3,67%) і гетероаксильністю (21,3±3,34%).

Найчастіше зниження концентрації сперматозоїдів відмічалось нами у пацієнтів з UU + СТ та UU + TV- у 85,7% і 79,4% випадків відповідно. Якщо частота олігоспермії 1 ступеня була вищою у хворих із UU + СТ та UU + TV і коливалася від 64,3% до 62,2%, то частота олігозооспермії 2 ступеня й азооспермії була достовірно вищою в пацієнтів, з МН та НРV (20,8 та 12,5%, відповідно). В

інших групах спостереження олігозооспермія 2 ступеня й азооспермія не перевищувала 10,3% і 7,1% випадків, відповідно.

Як зазначалося вище, двосторонній процес спостерігався тільки у 13 пацієнтів. За одностороннього ураження придатка у 68 (75,6%) з 103 хворих відзначалася патоспермія, що стало причиною безпліддя у 50 (55,6%) хворих.

Віддалені спостереження за хворими, які перенесли епідидиміти, викликані збудниками різної етіології, показали залежність частоти інфертильності від термінів, що минули після купування і стабілізації гострої фази захворювання.

Результати дослідження спермограми свідчать про те, що має місце пряма залежність ступеня вираженості патоспермії від часу, що минув після купування гострого періоду захворювання (таблиця 3.4.2).

Таблиця 3.4.2. Результати дослідження спермограми у спостережуваних хворих залежно від термінів, що минули після емпіричного лікування епідидиміту

Показники	3 місяці	6 місяців	9 місяців
Обсяг (мл)	1,74±1,1*	1,84±0,3*	2,5±1,4
РН	7,84±0,44	7,94±0,14*	7,34±0,15
В'язкість (см)	2,84±1,3*	2,54±0,4*	2,04±0,6
Концентрація сперматозоїдів (млн. 1мл)	19,34±5,25*	20,34±4,15*	40,14±6,43
Живі сперматозоїди (%)	46,94±2,0*	52,94±2,7	76,94±2,9
Рухливість (%)	29,74±3,3*	26,54±3,1*	41,14±6,4
Морфологія (%)	29,14±3,3	26,54±2,4*	46,54±5,34
Клітини сперматогенезу (%)	1,64±0,22	1,84±0,15	2,04±0,07
Лейкоцити (млн./мл)	1,34±0,2*	1,24±0,1*	1,04±0,8

\* відмінність достовірна порівняно з нормою  $p < 0,05$

Аналогічна залежність була встановлена щодо ймовірності безпліддя і за групами спостереження. Зміни, що виникають, пропорційні давності захворювання

як у хворих, які перенесли запальний процес, спричинений інфекцією, що передається статевим шляхом, так і в разі невстановленої мікробної етіології запального процесу.

Таким чином, у 61,2% спостережуваних пацієнтів ППСШ були причиною безпліддя. Виявлено залежність фертильних порушень від етіологічної причини, тяжкості та характеру перебігу захворювання - найбільша кількість випадків безпліддя була в разі комбінацій UU+СТ та UU+TV. Віддалені спостереження за хворими, які перенесли епідидиміти, викликаних ППСШ, показали пряму залежність частоти інфертильності від термінів, що минули після купування гострої фази захворювання та ефективності лікування. Для запального процесу хламідійної та уреоплазменної етіології характерні глибші зміни в показниках концентрації, рухливості сперматозоїдів та їхнього якісного складу.

### 3.5. Загальна характеристика хворих з уретропростатитами.

За результатами проведеного комплексного обстеження в 42 чоловіків було діагностовано наступні захворювання: хронічний уретропростатит – у 16 (38,0%), хронічний простатовезикуліт – у 20 (47,7%), хронічний уретропростатовезикуліт – у 6 (14,4%). Вік хворих показано в таблиці 3.5.1.

Таблиця 3.5.1 Розподіл хворих з уретропростатитами за віком

Вік	Кількість хворих	%
До 20	8	19,1
21-30	22	52,4
31-40	9	21,4
41-50	3	7,1
Всього	42	100

Як видно з таблиці 1, більшість пацієнтів з хронічним простатитом були у віці 21-50 років, тобто - найбільш сексуально активному.

Тривалість захворювання відображена в таблиці 3.5.2.

Таблиця 3.5.2. Тривалість захворювання пацієнтів, що перенесли різні форми уретропростатитів

Роки	Кількість хворих	%
До 1	18	42,9
1-5	24	57,1
6-10	0	0
>10	0	0
Всього	42	100

Тривалість захворювання сечостатевими інфекціями у більшості обстежених нами пацієнтів в середньому сягала від кількох місяців до 5 років.

Скарги хворих при зверненні за медичною допомогою наведені в таблиці 3.5.3.

Таблиця 3.5.3 Скарги пацієнтів, що перенесли різні форми уретропростатитів

Скарги	n=42	%
Безпліддя	100	100,0
Статеві розлади	4	9,5
Дизурія	11	26,2
Дискомфорт при сечовипусканні	8	19,0
Виділення з уретри	16	38,0
Свербіж в уретрі	3	7,1
Алгічний синдром	17	40,5
Гемоспермія	2	4,8
Гіперемія та наліт на головці статевого члена	2	4,8
Біль при пальпації	42 ( 100 )	

передміхурової залози	
-----------------------	--

Виходячи з даних таблиці 3.5.3, найчастіше хворі скаржились на біль при пальпації передміхурової залози (100%), алгічний синдром (40,5%), дизурію (26,2%), статеву дисфункцію (9,5%), свербіж в уретрі (7,1%), гіперемію та наліт на голівці статевого члена (4,8%). У 15,0% випадків скарг, окрім безпліддя, не було.

Тривалість безплідного шлюбу у переважній більшості випадків (83,3%) знаходиться в межах від 1 до 5 років показана в таблиці 3.5.4.

Таблиця 3.5.4. Тривалість безплідного шлюбу (роки), у пацієнтів з перенесеними уретропростатитами

Тривалість	n=42	%
1-5	35	83,3
6-10	5	11,9
>10		4,8
Всього	42	100

### 3.6 Сперматологічні дослідження хворих, що перенесли різні форми уретропростатитів.

Дослідження фізико-хімічних властивостей еякуляту показало, що об'єм сім'яної рідини коливався від 2,6 до 7,1 мл і в середньому становив  $4,2 \pm 0,14$  мл.

Залежність кількості еякуляту від поширеності запального процесу не встановлено. Концентрація водневих іонів (рН) сім'яної рідини у обстежених хворих коливалась від 7,0 до 7,9 та складала в середньому  $7,4 \pm 0,08$ . Відхилення рН у кислий бік спостерігалось у 6 хворих з поширенням запального процесу на сім'яні міхурці. Час розрідження сім'яної рідини знаходився в межах від 12 до 52 хвилин, в середньому -  $25,7 \pm 0,87$  хв. Дані наведені в таблиці 3.6.1.

Таблиця 3.6.1. Дослідження фізико – хімічних властивостей еякуляту

Показник	n=42
Об'єм еякуляту ( мл )	4.2±0.14
Концентрація водневих іонів ( рН )	7.4±0.08
Час розрідження ( хв.)	25.7±0.87
В'язкість сім'яної рідини	15.7±0.98
Концентрація сперматозоїдів в 1 мл	34.7±2.4

В'язкість сім'яної рідини - від 1 до 18,5 мм, середня величина дорівнювала 15,7±0,098 мм.

При визначенні концентрації сперматозоонів в 1 мл сім'яної рідини у обстежених хворих, величина її коливалась від 8-10 сперматозоонів у полі зору мікроскопу до 45 млн, в середньому по групі - 35,1 млн/мл. У всьому об'ємі сім'яної рідини мінімальна величина складала 1 млн, максимальна - 243 млн, у середньому - 122 млн на мл (таблиця 3.6.2).

Таблиця 3.6.2. Основні показники спермограми у обстежених хворих

Кількість хворих	Нормозооспермія	Олігозооспермія			Астенозооспермія	Тератозооспермія	Піоспермія
		I ст.	II ст.	III ст.			
n=42	7 ( 16.7 )	8 (19.0)	20 (47.6)	7 (16.7)	39 ( 92.9 )	25 ( 59.5)	16 ( 38.1 )

Таким чином, як видно з таблиці 3.6.2. величина концентрації сперміїв коливалась у значних межах: від тяжкого ступеню олігозооспермії до нормозооспермії.



Так, нормозооспермія встановлена всього лише у 7 (16,7%) хворих, олігозооспермія II ступеню - у 20 (47,6%), олігозооспермія I ступеню - у 8 (19,0%), олігозооспермія III ступеню - у 7 (16,7%).

У обстежених хворих надто вираженими були також якісні зміни сперматозоонів (астеноспермія у 92,9%; тератоспермія - у 59,5%, а піоспермія - у 38,1% пацієнтів).

Результати дослідження кількісної рухливості з використанням рекомендацій ВООЗ - чотиріступеневої оцінки сперматозоонів: «швидкорухливі» (клас a), «повільнорухливі» (клас b), «не активні» (клас c), «нерухливі» (клас d), наведені в таблиці 3.6.3.

Таблиця 3.6.3. Середні показники рухливості сперматозоїдів у пацієнтів з різними формами уретропростатитів

Кількість хворих	a, %	b, %	c, %	d, %	% рухливих	% прогресив. рухливих
n=42	18.4±2.4	14.2±1.1	11.2±1.1	61.7±5.7	31.6±2.4	21.6±1.8

Як видно з даних таблиці 3.6.3, у пацієнтів відмічається зменшення рухливості сперматозоїдів. Відносна кількість зовсім нерухливих сперматозоїдів складає 61,7±5,7.

Таблиця 3.6.4. Морфологічні показники сперматозоїдів у пацієнтів з різними формами уретропростатитів

Кількість хворих	% нормальних сперматозоїдів	% дефектів голівки	% дефектів середньої частини	% дефектів хвоста	% цитоплазматична краплина	Індекс тератозооспермії (TZI)
n=42	18.6±2,1	64,2±5,2	41.2±3.6	21.7±1.7	6.6±0.4	1.67±0.32

В таблиці 3.6.4 подані результати морфологічних досліджень сперматозоонів. Обчислення індексу тератозооспермії, що вираховується за нищенаведеною формулою, дало величину 1,67.

$$TZI = H+M+T+C/TOTAL-NORMAL$$

Де: TZI - індекс тератозооспермії; Total - 100% сперматозоїдів; Normal - % нормальних сперматозоїдів; H - % дефектів голівки; M - % дефектів тіла; T - % дефектів хвоста; C - % цитоплазматичної краплі.

Найчастіше відмічалось ураження голівки сперматозоонів (близько 65%), як самостійно, так і в поєднанні з ураженням середньої частини спермія та його хвоста. Найбільш несприятливим чинником при вирішенні запліднюючої здатності сперматозоїда є індекс багаточисельних дефектів тератозооспермії.

Нами виявлено статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення загальної кількості патологічно змінених сперматозоїдів. При цьому, як видно з дослідження, в структурі патологічних форм переважають генеративні клітини з порушеннями голівки та комбінованими порушеннями. Це спостереження підтверджує дані про вплив продуктів життєдіяльності мікроорганізмів безпосередньо на репродуктивну систему чоловіків, а саме на такі органи сперматогенного епітелію, як ядро, біологічні мембрани та мітохондрії.

Порушення структури ДНК ядер клітин проявляється зміною форми та площі голівок сперматозоїдів, а також зменшенням їх оптичної густини. Виражене зменшення рухливості сперматозоїдів у обстежених чоловіків пов'язано з порушенням транспорту іонів через біологічні мембрани та активацією мембранозв'язуючих ферментів. Ці фактори призводять до інгібування мітохондріального синтезу АТФ, і, як результат, зменшення енергетичних ресурсів клітини.

Таблиця 3.6.5. Показники рухливості сперматозоїдів у обстежених хворих з уретропростатитами

Кількість хворих		Кількість СП з раціонально – прямолінійним напрямком, %	Час збереження рухливості, год	Кількість рухливих СП через 1 годину	Кількість рухливих СП через 6 годин	Швидкість руху ( мм/сек )	Втомленість через 5 годин
n=42	M±m	38.4±1.9	30.0±7.9	36.0±1.6	23.4±1.4	1.7±0.07	28.4±1.6
	Min	0	0	0	0	0.3	5
	max	62	48	69	59	3.8	100

Швидкість пересування сперматозоїдів у пацієнтів у 1,8 раз менше ніж у здорових чоловіків, кількість СП з прямолінійно-поступовим рухом - відповідно в 1,8 рази, час збереження рухливості майже вдвічі; кількість рухливих сперматозоїдів через годину - у 1,7, а через 6 годин - у 2,4 рази.

У всіх пацієнтів відмічалось зменшення вмісту лимонної кислоти у порівнянні з референтними значеннями –  $16,3 \pm 2,4$  ммоль/л. Цей показник являється об'єктивним тестом функціональної активності передміхурової залози та опосередковано характеризує андрогенну функцію яєчка. Виходячи з цього, одержаний результат вказує на погіршення секреції статевих гормонів у яєчку. Пригнічення під дією запального процесу в передміхуровій залозі синтезу фруктози є одним з факторів зменшення рухливості сперматозоїдів, що пов'язано з тим, що анаеробний гліколіз фруктози є основним джерелом енергії сперматозоїдів. Показник рівня фруктози в групі склав  $9,4 \pm 2,1$  ммоль/л.

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що дія запального процесу на репродуктивну функцію чоловіків проявляється не стільки в зменшенні кількості сперматозоїдів, скільки в порушенні їхніх якісних характеристик, збільшенні

кількості мертвих та патологічно змінених форм, різкому зменшенні рухливості сперматозоїдів. Також порушується протікання біохімічних процесів у передміхуровій залозі, що підвищує вираженість патологічних процесів.

### **3.7. Гормональні дослідження пацієнтів, з перенесеними уретропростатитами.**

У зв'язку з тим, що генеративна функція регулюється ендокринною системою, проведено оцінку стану функції яєчок: досліджена плазма крові на вміст в ній тестостерону (Т), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) (таблиця 3.7.1).

Таблиця 3.7.1. Показники гормонального спектру у обстежених хворих з перенесеними уретропростатитами

Кількість хворих	Тестостерон ( нмоль/л )	ЛГ ( МЕ/л)	ФСГ ( МЕ/л )	ПРЛ ( МЕ/л)
n=42	6,1±0,3	4,2.±0,6	5,5±0,3	6,1±0,2

Результати дослідження свідчить за те, що середні базальні показники рівня тестостерону в крові пацієнтів нижче норми ( $P < 0,05$ ), а рівні гонадотропнів не відрізняються від норми. Ці дані знаходяться у відповідності з показниками рівня фруктози та лимонної кислоти в спермі обстежуваних пацієнтів, що свідчить про тенденції зниження гормональної функції яєчок разом з прогресуванням запального процесу в передміхуровій залозі. Рівень в крові гонадотропних гормонів в межах нормальних коливань, що свідчить про значні компенсаторні можливості.

Виходячи з даних дослідження, можна зробити висновок, що хронічний простатит різної етіології при прогресуванні запального процесу веде до поступового зниження ендокринної функції яєчок: у 66,7% обстежених вміст тестостерону в крові достовірно нижче середньої норми.

### **3.8. Вплив ХЗСО, викликаних урогенітальними інфекціями на фрагментацію ДНК, показники оксидативного стресу та наявність антиспермальних антитіл.**

Для комплексної оцінки кількісних та якісних параметрів еякуляту було проаналізовано результати досліджень 39 пацієнтів. Визначення рівня показників, таких як фрагментації ДНК сперматозоїдів, оксидативного стресу та наявності антиспермальних антитіл проводилось на тій самій порції біологічному матеріалі, з якої визначали і стандартні параметри спермограми. При розподілі показників враховувався вік пацієнтів, що є важливим параметром для оцінки фертильності чоловіків.

Серед обстежених пацієнтів найбільшу групу склали пацієнти вікового діапазону 36-39 років (41,0% або 16 чоловіків). В даній групі не було виявлено пацієнтів з нормозооспермією, тобто всі 16 пацієнтів мали (100%) відхилення за параметрами спермограми. Другою за численністю представлена група пацієнтів у віці 31-35 років (25,6% або 10 чоловіків), при цьому 30% (3 чоловіка) мали еякулят, що відповідав показникам нормозооспермії. (Табл. 3.8.1).

**Таблиця 3.8.1 Розподіл результатів обстеження відповідно до вікових груп за результатами стандартних параметрів спермограми**

Вікова група	Кількість пацієнтів	НЗС	АЗС	АТЗС	ОАТЗС	ТЗС
22-30	5	1	1	2	1	0
31-35	10	3	2	2	2	1
36-39	16	0	3	8	3	2
40-50	8	1	0	3	4	0
Всього, n (%)	39 (100)	5 (12,8)	6 (15,4)	15 (38,5)	10 (25,6)	3 (7,7)

*Примітка.* n – загальна кількість обстежених пацієнтів, % - доля пацієнтів від загальної кількості; НЗС – нормозооспермія, АЗС – астенозооспермія, АТЗС – астенотератозооспермія, ОАТЗС – олігоастенотератозооспермія, ТЗС - тератозооспермія

Звертає увагу той факт, що зі збільшенням віку пацієнтів спостерігається тенденція не тільки у зниженні рухливості сперматозоїдів, а і зменшення об'єма еякуляту, як демонструє таблиця 3.8.1. При чому одною з причин вікового ефекту називають атрофію гладкої мускулатури та зменшення вмісту білка та води, які виникають у простаті у процесі старіння, можуть сприяти зменшенню об'єму сперми. Крім того цей самий механізм впливає і на рухливість сперматозоїдів, що також спостерігається за нашими результатами. А саме у віковому діапазоні 22-35 років зниження рухливості відмічено у 10 пацієнтів (25,6% від загальної кількості обстежених або 66,7% від кількості пацієнтів групи), в той час як серед вікового діапазону 36-50 років кількість таких пацієнтів склала 21 (53,8% від загальної кількості обстежених або 87,5% від кількості пацієнтів групи) (Табл.3.5.1). Також дослідники вказують на те, що відхилення у роботі придатку яєчка, що є гормонально чутливою тканиною, можуть виникати внаслідок вікових змін і, в свою чергу, призвести до зниження рухливості сперматозоїдів у літніх чоловіків [181]. До того ж відомо, що зниження рухливості сперматозоїдів відбувається щорічно в межах від 0,17 до 0,7% [182], що має враховуватись у сучасному світі з тенденцією до відкладеного батьківства.

Хоча із розвитком допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) зниження об'єму еякулята та рухливості сперматозоїдів не виливається у проблему, що не може бути вирішена, але цим не обмежується погіршення репродуктивного потенціалу чоловічої статевої клітини. І загалом поняття чоловічої фертильності вийшло за межі спроможності сперматозоїда запліднити яйцеклітину, так як не менш важливим є забезпечення розвитку повноцінного ембріону та народження здорової дитини. Основну роль у даному процесі відіграє якість генетичного матеріалу, який несе сперматозоїд. Щоб оцінити якісні показники еякуляту, у рутинне обстеження чоловіків мають бути включені такі показники як рівень

фрагментації ДНК сперматозоїдів, рівень оксидативного стресу, наявність антиспермальних антитіл та інші.[183].

За результатами наших досліджень найбільшого негативного впливу сперматозоїди зазнали через дію оксидативного стресу (більше 66% випадків). При чому підвищені рівні показника зустрічались у кожній віковій групі, хоча біля половини пацієнтів (10 чоловіків або 38,5%) з підвищеним рівнем оксидативного стресу припадала на вікову групу 36-39 років. (Табл.3.8.2).

Як відомо, надлишок активних форм кисню (АФК) окислює ліпіди мембрани сперматозоїдів, порушуючи її функціональність, що негативно відображається на процесі акросомальної реакції. Фактично, некоректна взаємодія акросоми з оболонкою ооцита унеможлиблює його запліднення природнім шляхом [184]. Однією з причин надлишкової продукції АФК є дія антиспермальних антитіл, які адгезуються до різних ділянок чоловічої статевої клітини, тим самим пошкоджуючи її функціональність [185]. Наприклад, відбувається уповільнення рухливості сперматозоїда при зв'язуванні антитіла з хвостовою ділянкою або порушення злиття жіночої та чоловічої статевих клітин, якщо антитіла взаємодіють з голівкою сперматозоїда. Одною із причин активізації антиспермальних антитіл (АСАТ), як зазначалося вище, є інфекційний процес, при якому також за певних механізмів прискорюються окислювальні процеси. Як показано у Таблиці 3.5.2, в нашому дослідженні наявність АСАТ були виявлені у 25,6% пацієнтів. Починаючи з віку 31 рік відхилення від норми АСАТ рівномірно розподілялось серед вивчених вікових груп. Саме в цьому віці найчастіше фіксуються наслідки інфекційних хвороб чоловічого статевого тракту [186].

**Таблиця 3.8.2. Розподіл результатів обстеження за якісними показниками еякулята відповідно до вікових груп**

Вікова група	Кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем фрагментації ДНК	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем оксидативного стресу	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем антиспермальних антитіл

		сперматозоїдів		
22-30	5	0	2	0
31-35	10	3	8	4
36-39	16	3	10	3
40-50	8	1	6	3
Всього, n (%)	39 (100)	7 (18,0)	26 (66,7)	10 (25,6)

*Примітка.* n – загальна кількість обстежених пацієнтів, % - доля пацієнтів від загальної кількості

Крім окислювальної дії на мембрану АФК пошкоджують ДНК сперматозоїдів, що призводить до одно-ланцюгових (у лужному середовищі) чи дволанцюгових (у нейтральному середовищі) розривів, спричинюючи втрату фрагментів нуклеїнової кислоти. Порушення цілісності ДНК негативно відображається на життєдіяльності зиготи, її спроможності розвинути у морфологічно якісний ранній ембріон та надалі у здорову дитину [187]. Наслідки пошкодження ДНК у батьківському геномі для нащадків є численними та різноманітними та включають такі патології, як онкологічні захворювання і складні неврологічні захворювання, зокрема аутизм, спонтанна шизофренія, біполярні захворювання та епілепсія [188].

Серед обстежених нами пацієнтів підвищений рівень фрагментації ДНК був зафіксований у 18,0% випадків, тобто у цих пацієнтів рівень фрагментації перевищував відмітку в 30%. Але у ще у 5 пацієнтів (12,8%) рівень мав пограничні значення та становив трохи більше 29%. Деякі лабораторії встановлюють для себе інші порогові значення, виходячи із власного досвіду, та вважають клінічно значимими рівні фрагментації ДНК сперматозоїда вище 20%. При цьому відомо, що середнє значення показника фрагментації серед здорових фертильних чоловіків становить біля 8% [189].

Але звертає увагу те, що відхилення від норми за якісними показниками еякулята зустрічаються як в комбінації, так і тільки за одним параметром. Найчастіше єдиним порушеним показником виступає рівень оксидативного стресу (13 пацієнтів або 33,3% випадків).



**Таблиця 3.8.3. Комбінація якісних показників сперматозоїдів, що відхляються від норми**

Варіант комбінації показників	Показник	Середній вік (віковий діапазон)	Кількість пацієнтів	%
Відхилення від порми по 1 показнику	Оксидативний стрес	36,2±6,1 (22-45)	13	33,3
	Фрагментація ДНК	-	0	
	Антиспермальні антитіла	36	1	2,6
	Всього	36,2±5,9	14	35,9
Відхилення від порми по 2 показникам	Фрагментація ДНК+ Оксидативний стрес	35,0±2,9 (31-38)	4	10,2
	Фрагментація ДНК+ Антиспермальні антитіла	-	0	-
	Оксидативний стрес+ Антиспермальні антитіла	38,5±6,9 (31-48)	6	15,4
	Всього	37,1±5,7	10	25,6
Відхилення від порми по 3 показникам	Фрагментація ДНК+ Оксидативний стрес+ Антиспермальні антитіла	40,0±8,9 (33-50)	3	7,7
Норма за 3 показниками		33,8±5,2 (25-40)	12	30,8

При цьому відхилення показника АСАТ спостерігалось у 1 випадку (2,6%), а підвищення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів не діагностувалося як єдина патологія. В той же час фрагментація у комбінації з підвищеним рівнем оксидативного стресу була виявлена у 10,2% (4 пацієнта), а комбінація

фрагментація+АСАТ була діагностована в 15,4% випадків (6 пацієнтів). Біля 8% випадків або 3 пацієнти мали поєднання одночасно 3 показників, які відхилялися від норми, при чому норма за якісними параметрами сперматозоїдів була визначена у третини пацієнтів (11 чоловіків або 30,8%). Варто відзначити, що середній вік пацієнтів, які мали нормальні якісні показники, був найнижчим серед груп з різними комбінаціями відхилень, та склав  $33,8 \pm 5,2$  років, а найвищий середній вік ( $40,0 \pm 8,9$  років) представлений у групі з відхиленнями від норми одночасно за 3 показниками. Групи пацієнтів за одним відхиленням та комбінацією з відхилення за двома параметрами за віком не відрізняються та складають  $36,2 \pm 5,9$  та  $37,1 \pm 5,7$  років відповідно. (Табл.3.8.3).

Відомо, що у чоловіків старше 45 років може вироблятися більше сперматозоїдів із пошкодженням ДНК [190] внаслідок пов'язаного з віком підвищеного окислювального стресу в їхніх репродуктивних шляхах через тривалий вплив негативних факторів зовнішнього середовища, негативних звичок (куріння, зловживання алкоголем), а також накопичених токсичних речовин протягом життя, таких як кадмій [191].

Крім комбінації якісних показників еякуляту між собою ми також вивчали їх взаємозв'язок із параметрами стандартної спермограми. Варто відзначити, що була виявлена кореляція між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та концентрацією сперматозоїдів в усьому еякуляті ( $r_s = -0.397$ ,  $p < 0.05$ ). Тобто чим менша концентрація сперматозоїдів, тим вища доля сперматозоїдів із фрагментацією ДНК. Як відомо, концентрація чоловічих генеративних клітин знижується на фоні запальних процесів, як гострих, так і хронічних, у чоловічих статевих органах. Даний вплив відмітили у нещодавньому дослідженні група вчених, де із 172 пацієнтів, обстежених з приводу безпліддя, у 60 (34,88 %) хворих визначили позитивний посів на патогенні бактерії різних видів. Лейкоцитоспермія була значно вищою в інфікованих зразках порівняно з неінфікованими ( $p < 0,05$ ). Концентрація, рухливість і морфологія сперми були значно нижчими в інфікованих зразках, ніж у неінфікованих. Крім того, фрагментація ДНК сперми була значно вищою в інфікованих зразках, ніж у неінфікованих. Крім того, фрагментація ДНК

сперми значно корелювала з лейкоцитоспермією ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ) [192]. Тобто результати наших досліджень подібні до висновків закордонних дослідницьких груп відносно обстеження чоловіків, що страждають безпліддям.

В той же час слід звернути увагу на результати вчених, які показали, що застосування пероральних антибіотиків і протизапальних засобів значно зменшило фрагментацію ДНК сперматозоїдів. Середня фрагментація ДНК сперми до лікування у досліджуваній групі становила  $36 \pm 3\%$ . Після лікування антиоксидантами та антибіотиками середня фрагментація ДНК сперми значно зменшилася до  $24,9 \pm 1\%$ . Інші параметри наведені наступні: концентрація сперматозоїдів (до лікування:  $14,7 \pm 5,4 \times 10^6$  сперматозоїдів/мл; після лікування:  $9,9 \pm 4,1 \times 10^6$  сперматозоїдів/мл), рухливість (до лікування:  $44 \pm 6\%$ ; після лікування:  $54 \pm 11\%$ ) і морфологія (до лікування:  $3 \pm 0,8\%$ ; після лікування:  $2 \pm 0,5\%$ ). Фрагментація ДНК сперми негативно корелювала ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,02$ ) з нормальною морфологією сперматозоїдів [193].

Отже, призначення антибіотикотерапії та антиоксидантів пацієнтам до запліднення як природнього, так і *in vitro* є корисним, особливо у чоловіків із високим відсотком сперматозоїдів із пошкодженою ДНК.

**Таблиця 3.8.4. Розподіл результатів обстеження відповідно до результатів спермограми та якісних параметрів еякуляту**

Група за результатом спермограми	Кількість пацієнтів	Середній вік	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем антиспермальних антитіл	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем оксидативного стресу
НЗС	5	$34 \pm 5,4$	0	1	3
АЗС	8	$32,8 \pm 5,9$	0	2	8
АТЗС	15	$37,3 \pm 5,8$	5	4	8
ОАТЗС	8	$34,0 \pm 2,5$	2	1	4
ТЗС	3	$36,3 \pm 5,4$	0	2	3

Всього	39	36,2±5,8	7	10	26
--------	----	----------	---	----	----

*Примітка.* НЗС – нормозооспермія, АЗС – астенозооспермія, АТЗС – астенотератозооспермія, ОАТЗС – олігоастенотератозооспермія, ТЗС – тератозооспермія

Як показують результати, найчисленнішу групу склали пацієнти з астенотератозооспермією (Табл. 3.8.4), серед яких найчастіше зустрічаються й інші відхилення від норми показників фрагментації ДНК сперматозоїдів, оксидативного стресу та наявності антиспермальних антитіл. При цьому середній вік пацієнтів в даній групі становив 37,3±5,8 років, що потрапляють у категорію осіб, що мають підвищений ризик виникнення запальних процесів при частій зміні партнерів. Група дослідників також показала в аналогічних результатах підвищення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів саме серед чоловіків із астенотератозооспермією у порівнянні з іншими варіантами, такими як олігозооспермія та астенозооспермія [194]. Варто зазначити, що найбільша кількість пацієнтів з підвищеним рівнем оксидативного стресу також спостерігалась в групі чоловіків із астенотератозооспермією і астенозооспермією (по 8 пацієнтів в кожній групі або по 30,8% від виявлених випадків підвищеного рівня оксидативного стресу), не дивлячись на те, що середній вік в цих групах різниться, як демонструє таблиця 3.8.4.

Крім того, слід звернути увагу на те, що виявлено кореляцію між рухливістю та рівнем фрагментації ДНК чоловічих статевих клітин. За оцінкою взаємозалежності показників була виявлена кореляція між рівнем фрагментації ДНК та долею активнорухливих сперматозоїдів ( $r_s = -0.32$ ,  $p < 0.05$ ), тобто чим більший відсоток активнорухливих сперматозоїдів, тим нижчий показник фрагментації.

Також визначена пряма кореляція між рівнем фрагментації та долею нерухливих чоловічих статевих клітин ( $r_{\text{Spearman}} = 0.403$ ,  $p < 0.01$ ), а саме зі збільшенням кількості нерухливих сперматозоїдів збільшується відсоток клітин із фрагментацією ДНК.

Отримані нами результати вкотре підкреслюють необхідність проведення не тільки класичних тестів на визначення параметрів еякуляту, а також запроваджувати у щоденну практику обстеження чоловіків і якісних показників сперматозоїдів, що, зокрема, відображають стан генетичного матеріалу, що несе чоловіча статеві клітина.

## РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ.

### 4.1. Результати загальносоматичного обстеження пацієнток.

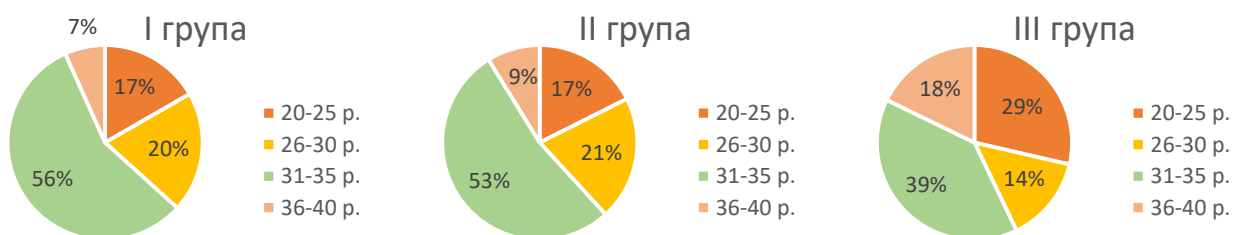
Вік контингенту жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу, що проходили обстеження з приводу безпліддя, варіював від 20 до 40 років, середній вік складав  $29,2 \pm 1,9$  року. Розподіл пацієнток у групах спостереження за віковим складом представлено в таблиці 4.1.1.

Слід зазначити, що серед обстежуваних жінок усіх досліджуваних груп переважали пацієнтки віком від 31 до 35 років – 46 (50,0%).

*Таблиця 4.1.1*

**Віковий склад по групах обстежуваних жінок з ХЗЗСО, абс. ч. (%)**

Група	n	Вік, роки			
		20-25	26-30	31-35	36-40
I	30	5 (16,7)	6 (20,0)	17 (56,6)	2 (6,7)
II	34	6 (17,6)	7 (20,6)	18 (53,0)	3 (8,8)
III	28	8 (28,6)	4 (14,3)	11 (39,3)	5 (17,8)
Всього	92	19 (20,6)	17 (18,5)	46 (50,0)	10 (10,9)



**Рис. 4.1.1**

Репродуктивне здоров'я та становлення адекватного відношення до материнства істотно залежить від соціального статусу жінки. З анамнезу заслуговують на увагу дані про сімейний стан пацієнток: серед обстежуваних жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів (ХЗЗСО), які

спостерігались з приводу безпліддя, 60,8% (56 випадків) були у незареєстрованому шлюбі (незаміжні або розлучені) – 19 (63,3%) жінок I групи, 22 (64,7%) II групи та 17 (60,7%) III групи спостереження, серед яких майже у половини виявлялись ознаки соціальної дезадаптації. Цей показник статистично не відрізнявся по групах спостереження. За результатами аналізу професійної зайнятості жінок з ХЗЗОМТ визначено високий відсоток службовців і офісних працівниць – у 43 (46,7%) серед досліджуваних жінок, студенток коледжів і закладів вищої освіти – у 21 (23,0%) випадках спостережень. Категорія пацієнок, зайнятих на промислових виробництвах, становила 14,1 % (13 випадків), робітниць агропромислового комплексу – 7,6% (7 випадків); домогосподарок – 8,6% (8 випадків). Таким чином, проведений аналіз соціального статусу і характеру професійної зайнятості пацієнок з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу, які спостерігались з приводу безпліддя, виявив високий відсоток соціально дезадаптованих і незаміжніх жінок, вагома частка яких працює в шкідливих умовах з фізичними або інтелектуально-розумовими та психоемоційними перенавантаженнями.

Під час збору анамнезу звертали увагу на наявність шкідливих звичок у обстежуваних жінок. На тютюнопаління (10 і більше цигарок на день) вказали 5 (16,6 %) пацієнок I групи, 10 (29,4 %) II групи та 28 (71,4%) III групи. Варто підкреслити, що даний показник у пацієнок з папіломавірусною інфекцією (III група) зустрічався набагато частіше і достовірно відрізнявся від аналогічних показників у пацієнок з асоційованою трихомонадною і хламідійною інфекціями (I і II групи) ( $p < 0,05$ ). Численні наукові дослідження свідчать про підвищений ризик інфікування вірусом папіломи людини у жінок, що палять. Нікотин, потрапляючи в цервікальний слиз, пригнічує місцеву імунну відповідь, руйнує ДНК епітеліальних клітин шийки матки. Таким чином, паління є важливим етіологічним чинником, що впливає на розвиток інтраепітеліальних неоплазій і раку шийки матки.

Аналізуючи акушерсько-гінекологічний анамнез, було з'ясовано, що 57 (61,9%) з обстежуваних жінок не народжували – 19 (63,3%) в I групі, 21 (61,7%) в II групі та 17 (60,7%) у III групі обстежуваних.

За результатами аналізу порушень репродуктивної функції встановлено, що серед жінок, які не мали пологів в анамнезі, первинне безпліддя діагностовано у 15 (16,3%) пацієнток груп спостереження, зокрема, у 5 (16,7%) жінок I групи, у 6 (17,6%) II групи та у 4 (14,3%) III групи; вторинне безпліддя у 42 (45,6%) пацієнток, серед яких у 14 (46,6%) I групи, у 15 (44,1%) – II групи та у 13 (46,4%) III групи, що достовірно перевищувало показники наявності первинного безпліддя у жінок всіх досліджуваних груп ( $p < 0,05$ ). Середня тривалість безпліддя становила  $4,8 \pm 0,39$  роки в I групі,  $5,1 \pm 0,46$  роки в II групі та  $5,8 \pm 0,51$  роки в III групі досліджуваних пацієнток, що статистично не відрізнялось по групах спостереження.

Серед пацієнток досліджуваних груп – 30 (32,6%) мали в анамнезі 1 пологи, серед яких 9 (30,0%) пацієнток I групи, 12 (35,3%) – II групи і 9 (32,1%) – III групи спостереження, відповідно; 5 (5,4%) пацієнток народжували двічі, зокрема 2 (6,6%) з обстежуваних жінок I групи, 1 (2,9%) – II групи та 2 (7,1%) – III групи, відповідно.

Таблиця 4.1.2

**Репродуктивний анамнез обстежених жінок з ХЗЗСО, абс. ч. (%)**

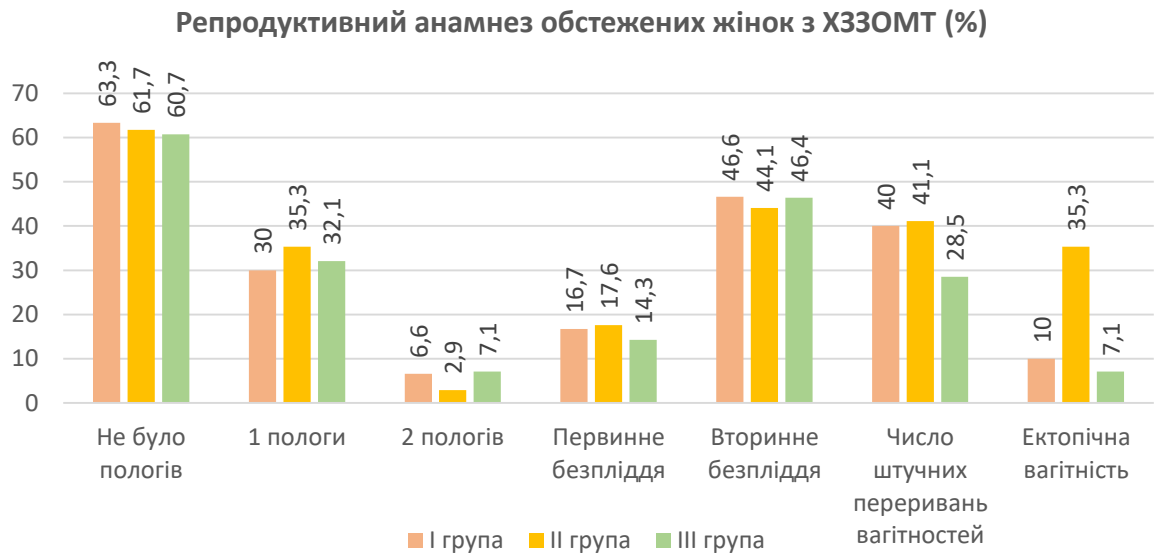
Репродуктивний анамнез	Групи обстежуваних		
	I група (n=30)	II група (n=34)	III група (n=28)
Не було пологів	19 (63,3)	21 (61,7)	17 (60,7)
1 пологи	9 (30,0)	12 (35,3)	9 (32,1)
2 пологів	2 (6,6)	1 (2,9)	2 (7,1)
Первинне безпліддя	5 (16,7)	6 (17,6)	4 (14,3)
Вторинне безпліддя	14 (46,6)	15 (44,1)	13 (46,4)
Число штучних	12 (40,0)	14 (41,1)	8 (28,5)



переривань вагітностей			
Ектопічна вагітність	3 (10,0)	12 (35,3)**	2 (7,1)

Примітка: \*- різниця показників достовірна відносно II групи,  $p < 0,05$ .

\*\* - різниця показників достовірна відносно III групи



**Рис. 4.1.2**

Фізіологічними пологами завершилась 27 (77,1%) вагітностей, 8 (22,9%) – шляхом операції кесарева розтину. Проміжок часу між пологами у пацієток, що народжували двічі, в середньому складав  $3,5 \pm 0,28$  роки. У 28 (80,0%) пацієток груп спостереження, які мали пологи, перебіг вагітності ускладнився загрозою переривання вагітності, що передбачало спостереження і лікування в умовах акушерського стаціонару. На гнійно-септичні післяпологові ускладнення (вагініт, метроендометрит, сальпінгофорит) вказували 5 (14,3%) пацієток I групи спостереження, 6 (17,1%) – II групи і 5 (14,3%) III групи, відповідно.

Аборти мали місце у 51 (55,4%) з обстежуваних жінок, серед яких мимовільні аборти відзначено у 17 (33,3%) пацієток, а саме: в 7 (23,3%) випадках I групи спостереження, в 7 (20,6%) – II групи, що достовірно перевищувало показники у жінок III групи спостереження, які становили 3 10,7% (3 випадки) ( $p < 0,05$ ). Про проведення штучних переривань вагітності в терміні до 12 тижнів зазначили 34 (66,7%) з обстежуваних пацієток – 12 (40,0%) I групи, 13 (38,2%) II групи, 9 (32,1%) III групи, відповідно ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що 2 і більше

штучних абортів в анамнезі мали 5 (16,7%) пацієнок I групи і 6 (17,6%) II групи спостереження.

Аналіз гінекологічного анамнезу виявив, що звичне невиношування вагітності (2 і більше мимовільних абортів в терміні до 22 тижнів) спостерігалось у 10% (3 випадки) пацієнок I групи, у 8,8% (3 випадки) – II групи та у 7,1% (2 випадки) III групи спостереження. Аборт, який не здійснився (завмерла вагітність) було діагностовано у 8 (8,7%) респонденток, серед яких – 6 випадків у пацієнок I групи спостереження і 2 – в III групі. Слід зазначити, що в 27,4% (14 випадків) післяабортний період ускладнився гострим ендометритом і сальпінгоофоритом – у 5 (9,8%) пацієнок I групи, 6 (11,8%) – II групи та у 3 (5,8%) пацієнок III групи спостереження, відповідно. Ектопічну трубну вагітність з проведенням тубектомії діагностовано у 16,3% (15 випадків) обстежуваних жінок, зокрема в 29, 4% (10 випадків) пацієнок II групи з хронічним хламідіозом, що достовірно перевищувало показники I та III груп (10,0% – 3 випадки, 7,1% – 2 випадки, відповідно) ( $p < 0,05$ ). Варто зазначити, що серед пацієнок II групи двобічну тубектомію з приводу порушеною трубної вагітності у другій матковій трубі в анамнезі мали 2 пацієнтки, які проходили обстеження з метою підготовки для запліднення з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

*Таблиця 4.1.3*

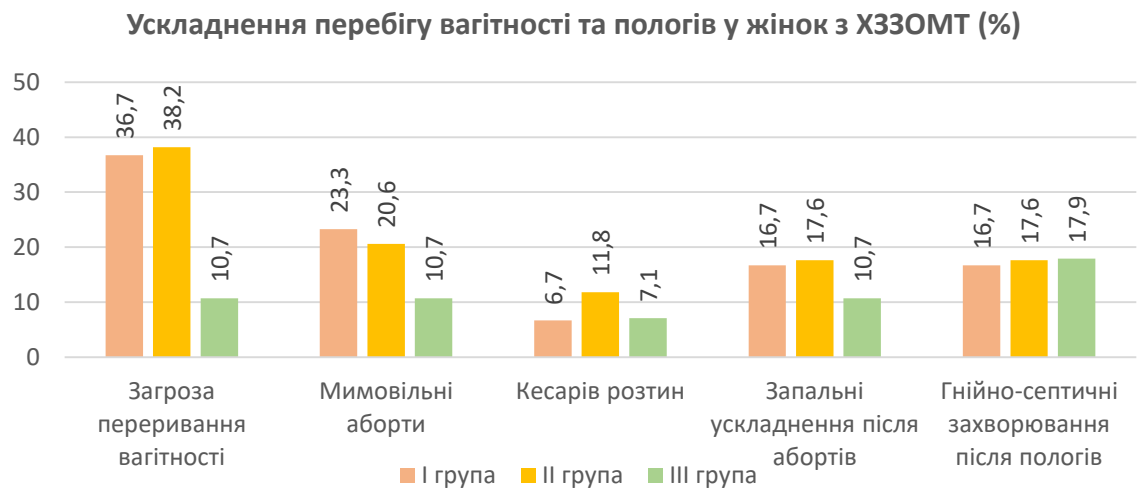
**Ускладнення перебігу вагітності та пологів у жінок з ХЗЗСО, абс. ч. (%)**

Ускладнення вагітностей та пологів	Групи обстежених		
	I група (n=30)	II група (n=34)	III група (n=28)
Загроза переривання вагітності	11 (36,7)**	13 (38,2)**	3 (10,7)
Мимовільні аборти	7 (23,3)	7 (20,6)	3 (10,7)
Кесарів розтин	2 (6,7)	4 (11,8)	2 (7,1)
Запальні ускладнення	5 (16,7)	6 (17,6)	3 (10,7)

після абортів			
Гнійно-септичні захворювання після пологів	5 (16,7)	6 (17,6)	5 (17,9)

Примітка: \*- різниця показників достовірна відносно II групи,  $p < 0,05$

\*\* - різниця показників достовірна відносно III групи



**Рис. 4.1.3**

Вивчення менструальної функції базувалось на таких показниках, як вік настання менархе, період становлення менструальної функції, характер менструального циклу, наявність больового синдрому.

Вік настання менархе в групах обстежених жінок суттєво не відрізнявся та становив  $12,3 \pm 1,1$  роки в I групі,  $13,1 \pm 1,2$  роки в II групі та  $11,9 \pm 0,9$  роки в III групі, відповідно. У переважної більшості пацієток груп спостереження – 82 випадки (89,1%) – менструальний цикл встановився протягом першого року від настання менархе. Не відзначено суттєвих відмінностей у тривалості менструації в жінок груп спостереження; в середньому вона складала  $5,6 \pm 0,46$  днів. У 80,4% (74 випадки) пацієтки менструальна крововтрата була помірною.

Аналіз характеру менструальної функції у жінок груп спостереження продемонстрував, що найчастіше виявлялись порушення за типом вторинної

дисменореї, які спостерігалися у більшій половині обстежених – 51 (55,4%). На біль ниючого характеру в нижніх відділах живота, який посилювався перед менструацією, скаржились 16 (53,3 %) пацієнок I групи спостереження та 18 (52,9%) – II групи, на відміну від обстежених III групи, в якій больові відчуття напередодні та під час менструації зазначали тільки 9 (32,1%) пацієнок, що достовірно відрізнялось від показників I та II груп ( $p < 0,05$ ). Порухення менструальної функції за типом олігоменореї, ациклічних маткових кровотеч на тлі затримки менструації спостерігались у 6,7% пацієнок I групи і у 8,8% досліджуваних II групи спостереження, на відміну від досліджуваних III групи спостереження, у яких не було зазначено вказаних порушень з боку менструального циклу. Таким чином, порушення менструальної функції за типом вторинної дисменореї слід розглядати як характерний клінічний прояв у разі розвитку ХЗСО.

Аналізуючи статеву функцію звертали увагу на період початку статевого життя, періодичність інтимних відносин, відчуття задоволення під час статевого акту.

Початок статевого життя у обстежених жінок коливався від 15 до 22 років. Майже у половині жінок обстежуваних груп початок статевого життя припав на 16-19 років. Середній показник в I групі дорівнював  $17,1 \pm 0,3$  років, в II групі –  $17,6 \pm 0,4$  років, в III групі –  $16,9 \pm 0,5$  років, і не мав достовірних відмінностей між групами. Ранній сексуальний дебют (до 16 років) констатовано у 5 (16,6%) жінок I групи, у 7 (20,6%) – II групи та у 8 (28,6%) III групи спостереження ( $p < 0,05$ ). Таким чином, відмічалась тенденція до більш раннього початку статевого життя у жінок з сексуально-трансмисивними захворюваннями, особливо в групі з папіломавірусною інфекцією. Слід відзначити, що 11 (36,5 %) пацієнок I групи, 15 (45,6 %) II групи і 10 (35,7%) III групи мали короткотривалі статеві відносини з проміскуїтетом, тобто відзначали наявність двох та більше статевих партнерів від початку статевого життя.

Отримані нами дані узгоджуються з даними наукової літератури, котрі вказують на те, що ранній початок статевого життя, відсутність постійного

статевого партнера у жінок є доведеними чинниками ризику інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом.

Під час аналізу сексуальної поведінки обстежених жінок звертали увагу на застосування ними методів контрацепції (до визначення репродуктивних планів). Згідно з отриманими даними, 16 (53,3%) пацієнтки I групи, 15 (44,1%) пацієнтки II групи та 12 (42,9%) жінок III групи спостереження не застосовували контрацепцію. На застосування бар'єрного методу контрацепції вказали 7 (23,3 %) пацієнток I групи, 7 (20,6%) – II групи і 5 (17,9%) – III групи досліджуваних. Природним методом планування сім'ї користувались 3 (10%), 5 (14,7%) і 2 (7,1%) пацієнток, відповідно до груп спостереження. Внутрішньоматкові контрацептиви (ВМК) протягом 2-2,5 років після пологів використовували 2 (6,7%) і 3 (8,8%) пацієнтки, відповідно I та II груп спостереження. Комбіновані естроген-гестагенні препарати застосовували 2 (6,7%,) пацієнтки I групи, 4 (11,8 %) – II групи та 6 (21,4%) – III групи. Слід зазначити, що дану групу препаратів жінки досліджуваних груп застосовували не з метою гормональної контрацепції, а з приводу корекції порушень менструальної функції. Середня тривалість прийому препаратів групи гормональних контрацептивів становила  $1,8 \pm 0,3$  роки, і достовірно не відрізнялась в групах спостереження.

Аналіз соматичного анамнезу виявив несприятливий преморбідний фон у більшості жінок груп спостереження. Він супроводжувався високою частотою запальних захворювань дихальних шляхів – ГРВЗ, хронічного тонзиліту, хронічного бронхіту – у 13 (43,3 %) пацієнток I, у 16 (47,1 %) – II і у 8 (28,5%) III груп спостереження. Важливим є той факт, що захворювання дихальної системи і варикозна хвороба переважали у пацієнток зі звичним невиношуванням в анамнезі. Захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний холецистит, хронічний панкреатит) спостерігались у 4 (13,3 %), 6 (17,6 %), 3 (10,7%) пацієнток I, II, III груп хворих, відповідно. Привертає увагу, що серед захворювань гепато-біліарної системи переважав хронічний холецистит, на який вказували 16,3% пацієнток обстежуваних груп. Слід зазначити високу частоту захворювань сечовидільної системи, зокрема хронічного циститу у 9 (26,5%) та

неускладненого пієлонефриту у 7 (20,6%) пацієнок II групи, порівняно з I та III групами обстежених. Так, зазначені захворювання спостерігались у пацієнок I групи в 4 (13,3%) та в 3 (10,0%) випадках, відповідно, у пацієнок III групи – лише у 2 (7,1%) досліджуваних пацієнок. Також екстрагенітальний анамнез пацієнок груп спостереження був обтяжений захворюваннями молочної залози та патологією щитовидної залози (таблиця 4).

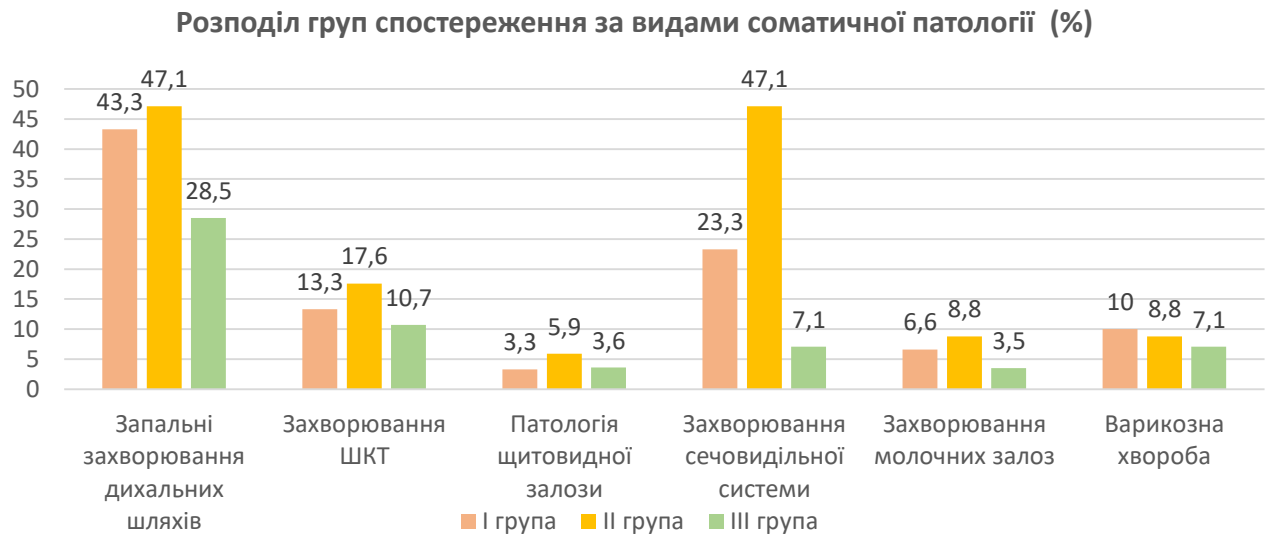
Таблиця 4.1.4

**Розподіл груп спостереження за видами соматичної патології, абс.ч. (%)**

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=34)	III (n=28)
Запальні захворювання дихальних шляхів	13 (43,3)	16 (47,1)	8 (28,5)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	4 (13,3)	6 (17,6)	3 (10,7)
Патологія щитовидної залози	1 (3,3)	2 (5,9)	1 (3,6)
Захворювання сечовидільної системи	7 (23,3)*	16 (47,1)**	2 (7,1)
Захворювання молочних залоз	2 (6,6)	3 (8,8)	1 (3,5)
Варикозна хвороба	3 (10)	3 (8,8)	2 (7,1)

Примітка: \*- різниця показників достовірна відносно II групи,  $p < 0,05$

\*\* - різниця показників достовірна відносно III групи



**Рис. 4.1.4**

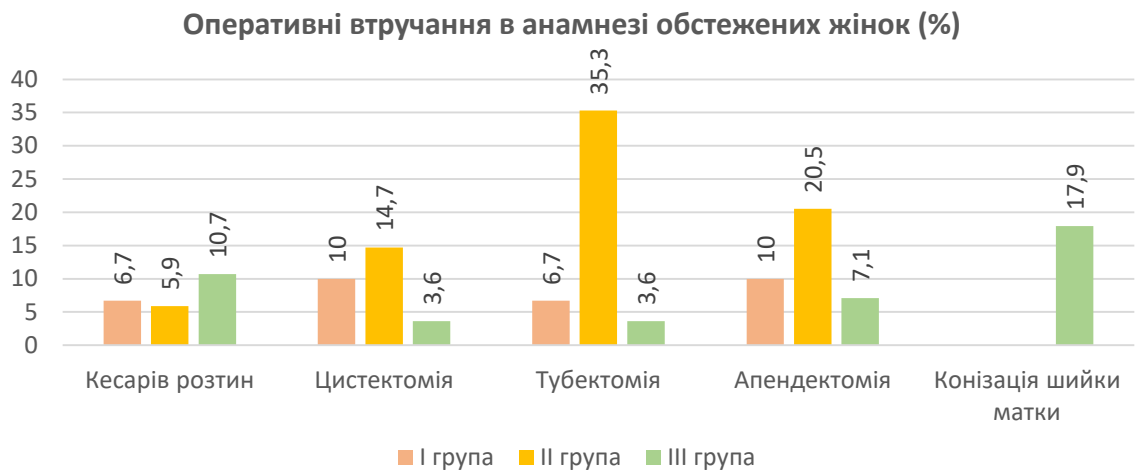
Оперативні втручання в анамнезі відзначено у 46 (50,0 %) пацієнок груп спостереження (таблиця 5). Найчастіше спостерігалась тубектомія – у 2 (6,7%), 10 (29,4%) та у 1 (3,6%) жінок, відповідно до груп спостереження. Варто зазначити, що 2 пацієнтки II групи з асоційованою хламідійною інфекцією мали двобічну тубектомію внаслідок наступної порушеної трубної вагітності у другій матковій трубі. Привертає увагу, що саме пацієнтки II групи мали найвищий показник апендектомій (20,5%) і цистектомій (14,7%) з приводу функціональних кіст яєчників, у порівнянні з респондентками I та III груп, що зумовлено характером розповсюдження хламідійної інфекції, розвитком запального процесу безпосередньо у маткових трубах і у трубно-перитонеальному просторі. Кесарів розтин перенесли 2 (6,6 %) пацієнтки I групи, 2 (5,9 %) – II групи та 3 (10,7%) – III групи спостереження. У 2-х пацієнок III групи показанням для проведення операції кесарів розтину була дистоція шийки матки в пологах, яка виникла внаслідок проведення діатермоексцизії шийки матки з приводу дисплазії епітелію шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції, що було діагностовано у 17,9 % (5 випадків) жінок III групи спостереження.

### Оперативні втручання в анамнезі обстежених жінок, абс.ч. (%)

Показник	Група			
	I (n=30)	II (n=34)	III (n=28)	Всього (n=92)
Кесарів розтин	2 (6,7)	2 (5,9)	3 (10,7)	7 (7,6)
Цистектомія	3 (10,0)	5 (14,7)	1 (3,6)	9 (9,8)
Тубектомія	2 (6,7)	12 (35,3)**	1 (3,6)	13 (14,1)
Апендектомія	3 (10,0)	7 (20,5)	2 (7,1)	12 (13,0)
Конізація шийки матки	0	0	5 (17,9)	5 (5,4)

Примітка: \*- різниця показників достовірна відносно II групи,  $p < 0,05$

\*\* - різниця показників достовірна відносно III групи



**Рис. 4.1.5**

Аналізуючи клінічний перебіг ХЗЗСО, слід зазначити, що у більшості жінок обстежуваних груп – 78,0% (64 випадки), запальний процес не мав виражених клінічних ознак, у 22,0% перебігав майже безсимптомно, проте супроводжувався частими (до 3-6 на рік) рецидивами. Ретельне вивчення анамнезу і аналіз клінічної симптоматики виявив, що 58,7% пацієнток досліджуваних груп відзначали у минулому загострення захворювання, що супроводжувалось певними клінічними проявами. Під час аналізу причин захворювання встановлено, що 39 (42,3%)



пацієнок груп спостереження пов'язували хворобу з початком статевого життя, серед яких більшість – 23 (59,0%) зазначали наявність двох і більше статевих партнерів. На аборт, як причину розвитку запальних ускладнень, вказували 5 (16,7%) жінок I групи і 6 (17,6 %) – II групи спостереження, проти 2 (7,1%) пацієнок III групи. Переохолодження, як ймовірну причину захворювання, відмітили 6 (20,0 %) пацієнок I групи, 8 (23,5 %) – II групи та 9 (32,1%) III групи спостереження.

Вульвовагініти різної етіології в анамнезі обстежуваних жінок відзначено у 14 (46,6 %) пацієнок I групи, у 18 (52,9 %) жінок II групи та у 15 (53,6%) пацієнок III групи спостереження. Наявність в анамнезі хронічних запальних захворювань матки встановлено у 6 (20,0 %) пацієнок I групи, в 6 (17,6 %) випадках у II групі спостереження і у 5 (17,9%) пацієнок III групи. На наявність хронічного сальпінгоофориту вказували 12 (35,3%) жінок II групи спостереження, що достовірно перевищувало показники I і III групи спостереження (13,3% – 4 випадки, 14,3% – 4 випадки пацієнтки, відповідно;  $p < 0,05$ ), з приводу чого тільки біля 30% опитуваних респонденток проходили обстеження і отримували етіопатогенетичну терапію в спеціалізованому стаціонарі. Для контрольного обстеження після лікування перенесених раніше інфекцій, що передаються статевим шляхом, звертались лише 10 % з опитуваних жінок. Отже, як з'ясувалось при опитуванні, у 7 (20,5%) пацієнок II групи спостерігалася загальна слабкість, у 5 (14,7%) – помірний біль у нижніх відділах живота, у 6 (17,6%) – дискомфорт під час сечовипускання. Майже 35% пацієнок даної групи скаржились на помірні серозно-слизові виділення зі статевих шляхів, 16 (47,4%) відзначали диспареунію. Слід зазначити, що більшість з обстежених жінок ігнорували наведені вище клінічні ознаки запального захворювання, а за спеціалізованою допомогою звертались переважно з приводу безпліддя чи невиношування вагітності.

Під час загострення 17 (56,6%) пацієнок I групи спостереження в першу чергу скаржились на рясні виділення зі статевих шляхів. У більшій половини жінок (55,9%) виділення мали жовтуватий колір, були пінистими, з неприємним запахом, супроводжувались відчуттям печіння, свербіжу та дискомфорту в ділянці вульви, 9

(26,5%) пацієнок цієї групи скаржились на виділення слизово-гнійного характеру, на відміну від пацієнок III групи спостереження, у яких в 28,6% випадках спостерігались рідкі вагінальні виділення з неприємним «рибним» запахом, що є характерною ознакою бактеріального вагінозу. Виділення зі статевих шляхів «сироподібного» характеру, притаманні генітальному кандидозу, визначались у 35,8% (33 випадки) пацієнок обстежуваних груп, про що свідчили дані лабораторних досліджень (табл.7). Варто підкреслити, що у більшості жінок досліджуваних груп (56,5%) спостерігались контактні кров'яністі виділення після статевого акту. На відміну від пацієнок III групи спостереження, у яких майже в 35% випадків відзначався безсимптомний характер клінічного перебігу захворювання, в I групі спостереження біль у нижніх ділянках живота, що посилювався напередодні менструації, турбував 11 (36,7%) пацієнок, 8 (26,7%) – скаржились на дискомфорт під час сечовипускання та диспареунію. Жінки цієї групи зазвичай не отримували системної терапії, застосовували самолікування, переважно із залученням препаратів місцевої дії з тимчасовим ефектом і тенденцією до рецидивів.

Під час первинного огляду загальний стан обстежених жінок всіх груп спостереження був задовільним. Візуальні патологічні утворення на зовнішніх статевих органах і на слизовій піхви (кондиломи, пухирці) виявлені у 2 пацієнок III групи спостереження. Гінекологічний огляд у всіх пацієнок досліджуваних груп виявив помірну гіперемію слизової оболонки піхви та шийки матки. У 7 (23,3%) пацієнок I групи і у 6 (17,6%) II групи обстеження діагностовано фонові захворювання шийки матки, у вигляді справжніх ерозій та ектопії циліндричного епітелію. Прояви лейкоплакії визначались у 4 (14,3%) жінок III групи спостереження, у 1 пацієнтки цієї групи при огляді шийки матки діагностовано ерозований ектропіон внаслідок пологового травматизму. У жінок I основної групи (з урогенітальним трихомоніазом) в 6 (20%) випадках на слизовій піхви визначались ділянки з плямистою гіперемією, що є патогномонічною ознакою так званого «тигрового» трихомонадного кольпиту.

При бімануальному дослідженні органів малого тазу визначено звичайні розміри тіла матки у всіх обстежених. У 16 (53,3%) жінок I групи та у 19 (55,9%) II

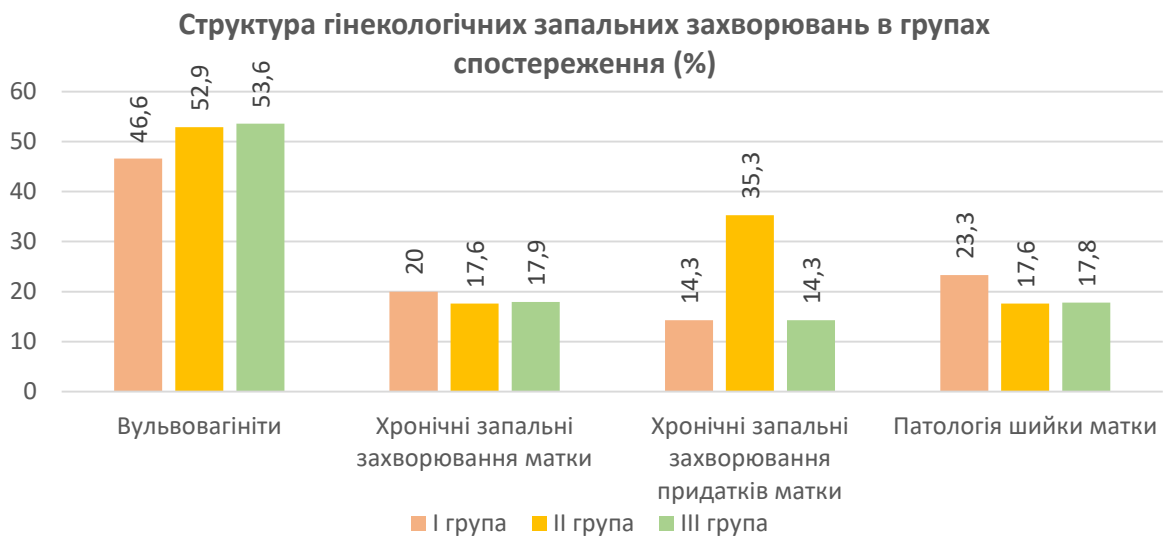
групи спостереження матка була обмежено рухомою, безболісною, проте відзначалась підвищена чутливість тіла матки при пальпації і зміщенні. Збільшення придатків матки з одного або з обох боків під час обстеження з тяжистістю і обмеженою рухливістю спостерігалась у 21 (66,7%) I групи і у 24 (70,6%) пацієнток II групи спостереження, що може свідчити про наявність злукового процесу органів малого тазу. Таким чином, під час гінекологічного обстеження у пацієнток обстежуваних груп було виявлено ознаки хронічних запальних процесів статевих органів – вульвовагінітів і вагінітів, цервіцитів у поєднанні з фоновими захворюваннями шийки матки, ендометритів, сальпінгоофоритів, що супроводжувались розвитком злукового процесу в малому тазі.

Таблиця 4.1.6

**Структура гінекологічних запальних захворювань в групах спостереження в абс.ч. (%)**

Захворювання	Група		
	I (n=30)	II (n=34)	III (n=28)
Вульвовагініти	14 (46,6)	18 (52,9)	15 (53,6)
Хронічні запальні захворювання матки	6 (20,0)	6 (17,6)	5 (17,9)
Хронічні запальні захворювання придатків матки	4 (14,3)	12 (35,3)*	4 (14,3)
Патологія шийки матки	7 (23,3)	6 (17,6)	5 (17,8)

Примітка: \*\* - різниця показників достовірна відносно III групи,  $p < 0,05$



**Рис. 4.1.6**

#### **4.2. Характеристика ХЗЗСО пацієток в залежності від етіологічного чинника.**

У 60% (92 випадки) жінок, що проходили обстеження з приводу безпліддя, виявлено хронічні запальні захворювання органів малого тазу (ХЗЗОМТ), які зумовлені урогенітальною мікст-інфекцією. В залежності від виявлених патогенних збудників, обстежувані жінки розподілені на групи. При проведенні тесту In Pouch™ у 30 (32,6%) пацієток, які склали I групу спостереження, в біоматеріалі з піхви, було виявлено *Trichomonas vaginalis* в асоціаціях з іншими умовно-патогенними чинниками. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у зішкрібах з каналу шийки матки у 34 (37,0%) діагностовано *Chlamydia trachomatis* у полікомпонентних асоціаціях з іншою умовно-патогенною флорою, які увійшли до II групи спостереження. У 28(30,4%) обстежуваних жінок в біологічному матеріалі з шийки матки шляхом ПЛР в режимі реального часу (REAL TIME) ідентифіковано вірус папіломи людини (ВПЛ). Жінки з папіломавірусною інфекцією, асоційованою з умовно-патогенною флорою, склали III групу обстеження. У 2 (7,1%) пацієток цієї групи, з клінічними проявами у вигляді пухирців і локальних обмежених дрібних виразок в ділянці піхви і шийки матки, був діагностований вірус простого герпесу 2 типу

(ВПГ-2). Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів у жінок обстежуваних груп вказує на зміну клітинного і лейкоцитарного складу, а також на кількісний і видовий склад мікрофлори вагінального вмісту.

#### **4.3 Результати бактеріологічного обстеження пацієнток.**

При бактеріологічному обстеженні пацієнток з ХЗСО, які проходили обстеження з приводу безпліддя, піхвовий пейзаж був представлений багатокомпонентною (5 видів і більше) асоціацією умовно-патогенної мікрофлори у поєднанні з патогенними збудниками. Звертає на себе увагу, що при проведенні мікроскопічного дослідження виділень з піхви помірна лейкоцитарна реакція (до 20-50 лейкоцитів у полі зору) визначалась у 56,7 % (17 випадків) I групи обстежуваних жінок, у 61,7% (21 випадок) – II та у 60,7% (17 випадків) III групи, що статистично не відрізнялась по групах спостереження. Виражена лейкоцитарна реакція (більше 50 лейкоцитів у полі зору) спостерігалась у 7 (23,3%) пацієнток I групи, проти 5 (14,7%) в II та 3 (10,7%) в III групі спостереження ( $p < 0,05$ ). При проведенні рН – метрії вагінального вмісту з використанням тест-смужок більш ніж у 90% обстежуваних жінок зафіксовано патологічні значення рН, які коливались в діапазоні 4,5-5,7. У 26,7% (8 випадків) пацієнток I групи, у 23,5% (8 випадків) – II групи та у 28, 5% (8 випадків) – III групи відзначено позитивний амінний тест, що корелювало з визначенням у вагінальному вмісті *Gardnerella vaginalis* і було об'єктивним обґрунтуванням для встановлення діагнозу бактеріального вагінозу. Формування патологічного вагінального біотопу значною мірою обумовлюється порушенням співвідношення між умовно-патогенною і захисною ацидофільною флорою, що створює благоприємні умови для розвитку і персистенції патогенної мікрофлори. Дані бактеріологічного дослідження вмісту піхви свідчили про значне зниження або навіть відсутність *Lactobacillus spp.* у 92,3% пацієнток обстежуваних груп (табл. 7).

Під час проведення бактеріологічного дослідження хворих ми встановили, що у жінок обстежуваних груп превалювали і складали багатокомпонентні асоціації представники аеробної і облигатної анаеробної умовно-патогенної мікрофлори: *St. Epidermalis* – в 39 (42,4%), *Peptocostreptococcus spp.* – в 32 (34,8%),

*Enterococcus faecalis* – у 41 (44,6%), *Echerichia coli* – у 35 (38,0%), *Gardnerella vaginalis* – в 30 (32,6%) випадків. Звертає на себе увагу високий відсоток визначення молекутів у жінок груп спостереження – 67,4% (62 випадки), зокрема *Mycoplasma hominis* – у 34,7% (32 випадки), *Ureaplasma urealiticum* – у 32,6% (30 випадків). Слід зазначити, що найбільш високими показники виявлення *Mycoplasma hominis* (53,3 % – 16 випадків) реєструвались у пацієнок II групи спостереження, що достовірно перевищувало цей показник у пацієнок I групи (26,7% – 8 випадків). Найбільш високі значення *Ureaplasma urealiticum* (41,2% – 15 випадків) нами діагностовані саме у пацієнок II групи спостереження, що достовірно відрізнялось від пацієнок III групи (21,4% – 6 випадків) ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу високі показники виявлення *Gardnerella vaginalis* (50,0% – 14 випадків) у пацієнок III групи спостереження з папіломавірусним інфікуванням, що достовірно перевищувало ці показники у пацієнок I і II досліджуваних груп (26,7% – 8 випадків і 23,5% – 8 випадків, відповідно), і клінічно проявлялось розвитком бактеріального вагінозу. Гриби роду *Candida* з представниками іншої умовно-патогенної флори реєструвались у 33 (35,9%), тобто у кожній третій з обстежуваних жінок. Проте, цей показник в I групі спостереження складав 50,0% (15 випадків) і достовірно відрізнявся від аналогічних показників в II і III групах спостереження (29,4% – 10 випадків і 28,6% – 8 випадків, відповідно) ( $p < 0,05$ ). Вагінальний дисбіоз та ВПЛ викликають порушення механізмів імунного захисту, що поряд з кофакторами канцерогензу потенціє персистенцію ВПЛ і пов'язані з цим ускладнення. Збільшення концентрації грибів роду *Candida* у хворих з хламідійною і папіломавірусною інфекціями з високим ступенем вірогідності відображає зниження місцевого імунітету у даного контингенту хворих. Крім того доведено, що при поєднанні бактеріального вагінозу і вульвовагінального кандидозу спостерігається посилення адгезії грибів до епітеліоцитів, що викликає патологічні зміни в тканинах за рахунок накопичення факторів агресії: глікопротеїдів, ендотоксинів, протеолітичних і ліполітичних ферментів.

**Якісні показники умовно-патогенної мікрофлори статевих шляхів у обстежуваних пацієток, абс. ч. (%)**

Показник	I група (n=30)	II група (n=34)	III група (n=28)
	$\geq 10^4$ КУО	$\geq 10^4$ КУО	$\geq 10^4$ КУО
Lactobacillus spp.	2 (6,7)	2 (5,9)	3 (10,7)
Enterococcus faecalis	14 (46,7)	16 (47,0)	11 (39,2)
Peptocostreptococcus spp.	11 (36,7)	13 (38,2)	8 (28,5)
St. Epidermalis	14 (46,7)	15 (44,1)	10 (35,7)
Atopobium vaginae	2(6,6)	3(8,8)	0
Echerichia coli	12 (40,0)	14 (41,2)	9 (32,1)
Mobiluncus spp.	2 (6,7)	4(11,7)	3 (10,7)
Candida spp.	15 (50,0)*^	10 (29,4)	8 (28,6)
Mycoplasma hominis	8 (26,7)*	16 (53,3)	8 (28,6)
Ureaplasma urealiticum	9 (30,0)	15 (44,1) ^	6 (21,4)
Gardnerella vaginalis	8 (26,7) ^	8 (23,5) ^	14 (50,0)

Примітка: ^ - різниця показників достовірна відносно III групи,  $p < 0,05$ .

\*- різниця показників достовірна відносно II групи,  $p < 0,05$ .

При індикації HPV (Human Papillomavirus) у пацієток III групи (n=28) спостереження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу (REAL TIME), домінуючим генотипом був ВПЛ-16, діагностований у 7 (25,0%) жінок цієї групи. Другу позицію зайняв генотип ВПЛ-31, виявлений у 5 (17,9%) випадках; на третьому місці – генотип ВПЛ-53, визначений у 4 (14,3%) жінок III групи спостереження. Серед обстежуваних жінок III групи асоціацію двох високоонкогенних (ВО) генотипів ВПЛ мали 11 (39,5%), трьох і більше – 7(25,0%) пацієток. У 36% (10 випадків) обстежуваних жінок III групи папіломавірусну інфекцію було виявлено вперше, у 64% (18 випадків) пацієток цієї групи

наявність ВПЛ діагностовано вдруге, що можна розцінювати як рецидив захворювання або реінфекцію. Слід зазначити, що при порівнянні інфікування високоонкогенними генотипами ВПЛ серед жінок різних вікових категорій найвищим цей показник був у жінок віком 30-35 років, що пов'язано, насамперед, з низькою спонтанною елімінацією вірусу, тенденцією до персистенції ВПЛ на тлі хронічних рецидивуючих запальних процесів генітальної сфери, розвитком дисплазії епітелія шийки матки (ASCUS, LSIL і HSIL), при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ і високому вірусному навантаженні. Найбільш ефективним методом профілактики кондилом, папілом, розвитку дисплазії та раку шийки матки є вакцинація від ВПЛ, проте жодна пацієнтка з груп спостереження не мала щеплення від ВПЛ.

*Таблиця 4.3.2*

**Показники цитологічного дослідження шийки матки в залежності від кількісної характеристики типів ВПЛ у пацієнток III групи, абс. ч. (%)**

Кількість типів ВПЛ	ASCUS	LSIL	HSIL
I тип	5	3	2 (7,1)
II типи	2 (7,1)	3	4 (14,3)
≥ III типи	1(3,6)	2 (7,1)	6 (21,4)

Аналіз варіантів поєднання різних типів ВПЛ при цитологічному дослідженні у пацієнток з ASCUS, LSIL (CIN I) і HSIL (CIN II), асоційованих з ВПЛ, виявив, що в III групі пацієнток з LSIL, один тип ВПЛ зустрічався в 1,6 рази рідше, два типи - у 1,5 рази частіше, три типи - у 2,0 рази частіше, ніж у жінок з ASCUS. У жінок III групи з HSIL, один тип ВПЛ зустрічався у 7,1% (2 випадки) спостережень, на відміну від жінок з LSIL (10,7% – 3 випадки) та з ASCUS (17,9% – 5 випадків). Два типи ВПЛ у пацієнток з цитограмою HSIL (14,3% – 4 випадки) зустрічались частіше в 1,3 рази, ніж у випадку LSIL(10,7% – 3 випадки) та у 2,0 рази частіше, ніж у пацієнток з ASCUS (7,1% – 2 випадки). Три і більше типів ВПЛ мали місце у респонденток з HSIL у 2,0 рази частіше, ніж при визначенні трьох типів з цитограмою LSIL, на відміну від жінок з ASCUS, у яких поєднання трьох



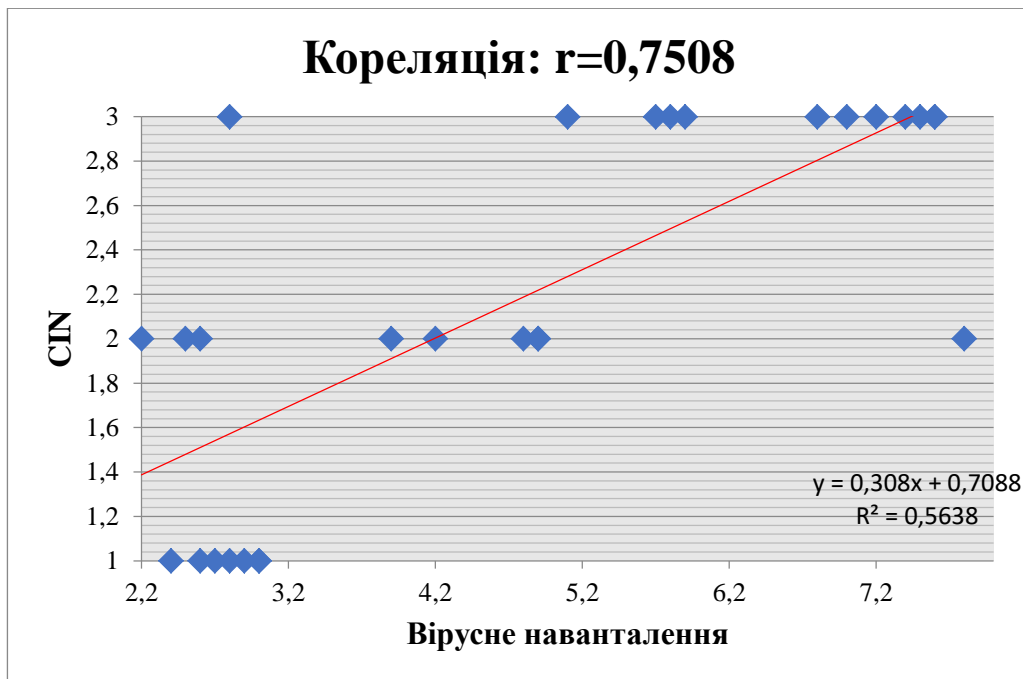
типів ВПЛ зустрічалось в одному випадку (3,6%). Отже, при порівнянні частоти моно- і множинної ВПЛ-інфекції встановлено превалювання моно-інфекції у пацієнток з ASCUS і LSIL, на відміну від жінок з HSIL, де достовірно частіше мало місце множинне інфікування ВПЛ.

При визначенні вірусного навантаження значення менше 3,5 Lg на  $10^5$  клітин інтерпретувалось як клінічно малозначуще, від 3,5 до 6,5 Lg на  $10^5$  – клінічно значуще, вище 6,5 Lg на  $10^5$  – поріг прогресії. При аналізі розподілу рівня вірусного навантаження ВПЛ пацієнток з ASCUS, LSIL та HSIL виявлено, що вірусне навантаження нижче порогу клінічного значення зустрічалось у 17,8% (5 випадків) з ASCUS, що відрізнялось від пацієнток з LSIL та з HSIL (14,3% – 4 випадки і 7,1% – 2 випадки, відповідно). Клінічно значуще вірусне навантаження мало місце у 4 (14,3%) жінок III групи спостереження з HSIL, що перевищувало показники у жінок з ASCUS та з LSIL (7,1% – у 2 випадках та 10,7% – у 3 випадках, відповідно). Показники вірусного навантаження вище порогу прогресії у жінок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями на тлі ВПЛ також мали значущі розбіжності: в 21,4% (6 випадків) у жінок з HSIL, на відміну від показників з ASCUS – 3,6% (1 випадок) та в 7,1% (2 випадки) у жінок з LSIL.

*Таблиця 4.3.3*

**Показники цитологічного дослідження шийки матки в залежності від якісної характеристики типів ВПЛ у пацієнток III групи, абс. ч. (%)**

Вірусне навантаження (Lg на 100 тис. клітин)	ASCUS	LSIL	HSIL
Активність до 3,5 Lg	5	3	2 (7,1)
Активність 3,5 Lg – 6,5 Lg	2 (7,1)	3	4 (14,3)
Активність більше 6,5 Lg	1(3,6)	2 (7,1)	6 (21,4)



**Рис. 4.3.1** Прямий кореляційний зв'язок сильної дії ( $r=0,7508$ ) між вірусним навантаженням ВПЛ і ступенями цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у пацієток III групи

Нами встановлено, що у жінок III групи спостереження мала місце пряма пропорційна залежність між ступенем важкості інтраепітеліального ураження шийки матки і кількістю наявних, зокрема високоонкогенних типів ВПЛ. Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про наявність сильного прямого зв'язку ( $r = 0,7508$ ) між вірусним навантаженням ВПЛ та ступенем важкості ураження шийки матки у жінок III групи (рис. 4.3.1), що вочевидь негативно впливає не тільки на стан репродуктивного здоров'я жінок, але є потенційною загрозою для розвитку раку шийки матки.

#### **4.4. Репродуктивні наслідки ХЗЗСО и обґрунтування призначеної терапії.**

Таким чином, в результаті комплексного клініко-лабораторного обстеження жінок репродуктивного віку з 154 подружніх пар, які спостерігались з приводу безпліддя, в 60% (92 випадки) пацієток діагностовано хронічні запальні захворювання органів малого тазу (ХЗЗОМТ), що обумовлені уrogenітальною

мікст-інфекцією. Серед специфічних етіологічних чинників в 32,6% (30 випадків) виявлені *Trichomonas vaginalis*, в 37,0% (34 випадки) – *Chlamydia trachomatis* та в 30,4% (28 випадків) – *Human Papillomavirus* у полікомпонентних асоціаціях з представниками умовно-патогенної флори, на підставі чого обстежуваних жінок розподілено на групи спостереження. Проведено оцінку вірусно-протозойно-бактеріальної контамінації статевих шляхів, цитологічних особливостей епітелію шийки матки в залежності від кількісного навантаження ВПЛ, визначення особливостей менструальної, сексуальної і репродуктивної функцій обстежуваного контингенту жінок. Нами встановлено, що крім патогенних збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, згубний вплив на репродуктивну функцію жінок чинять представники умовно-патогенної флори, серед яких провідні позиції займають молікути (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*) – 67,4%; *Enterococcus faecalis* – 44,6%; *Echerichia coli* – 38,0%; *Gardnerella vaginalis* – 26,0% випадків, при максимальному зниженні у вагінальному вмісті кількості або, навіть, відсутності *Lactobacillus spp.* Отже, в генезі патологічних змін, що відбуваються в урогенітальному тракті, лежать мікст-інфекції, що потенційно утруднює діагностику і негативно впливає на результати лікування асоційованих форм захворювань.

На основі анамнестичної оцінки репродуктивного здоров'я у обстежуваних жінок з безпліддям на тлі ХЗЗСО можна виділити найбільш вагомні чинники, які мають негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції: вік жінки менше 20 та більше 30 років, соціальну дезадаптацію, умови праці і шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, як один з кофакторів ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки, а також ранній сексуальний дебют (до 16 років), проміскуїтет, ігнорування засобами бар'єрної контрацепції. Штучні аборти та їх ускладнення як одна з причин безпліддя завдають непоправної шкоди здоров'ю жінки і репродуктивному здоров'ю обох членів подружжя. До факторів ризику щодо виникнення безпліддя слід віднести патологічний перебіг пологів і післяпологового періоду, оперативні втручання, інфекційні захворювання – простежувались часті запальні захворювання дихальних шляхів і сечовидільної системи. На особливу

увагу заслуговує висока частота генітальної патології, в структурі якої провідні позиції займали хронічні вульвовагініти (51%), хронічні запальні захворювання тіла і придатків матки (42,4%), що зумовлено несвоєчасною діагностикою і неадекватним лікуванням гострих запальних захворювань внутрішніх статевих органів, відсутністю відповідних профілактичних заходів. Клініко-лабораторна характеристика гінекологічних запальних захворювань відображає тенденцію до тривалого, торпідного, в багатьох випадках безсимптомного перебігу, схильністю до хронізації і рецидивів.

З урахуванням викладеного слід наголосити на необхідності поглибленого вивчення наслідків перенесених уrogenітальних запальних захворювань, які створюють підґрунтя для розвитку стійких порушень репродуктивного здоров'я, зокрема безпліддя, що дозволить знизити захворюваність подружньої пари, реалізувати репродуктивні плани, покращити сімейні відносини, соціальну адаптацію і якість життя.

Виходячи з цього, при обґрунтуванні призначеної терапії ми виділяли основні принципи її проведення, а саме: мультидисциплінарний підхід – одночасне обстеження та лікування статевих партнерів фаховими спеціалістами – гінекологом, андрологом, урологом; етапність протизапальної терапії з урахуванням клініко-етіологічних характеристик; відновлення нормобіоценозу піхви; клінічний, мікробіологічний, цитологічний контроль ефективності лікування.

## **РОЗДІЛ 5. ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ ЗМІШАНИХ (МІКСТ) УРОГЕНТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЇХ ВПЛИВУ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЧОЛОВІКІВ.**

### **5.1 Емпірична терапія змішаної урогенітальної інфекції, яка викликана *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* і *Ureaplasma urealyticum*, і вивчення її впливу на репродуктивну функцію чоловіків**

Урологи та гінекологи щодня у своїй практиці зустрічаються з численними запальними урогенітальними захворюваннями, такими як уретрит, вагініт, цервіцит, запальні захворювання органів малого тазу у жінок (ЗЗОМТ), простатит, везикуліт, епідидиміт, орхіепідидиміт, спричинені різними інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), які загрожують здоров'ю, погіршують якість життя, можуть ускладнити перебіг вагітності або призвести до безпліддя подружжя. Часто запальне захворювання викликає лише один збудник, але в багатьох випадках у хворих виявляється одночасна наявність двох або навіть більше збудників ІПСШ – так звані змішані або мікст-інфекції, що передаються статевим шляхом.

*Trichomonas vaginalis* (TV), *Mycoplasma genitalium* (MG) і *Ureaplasma urealyticum* (UU) є поширеними ІПСШ, які часто діагностуються у безплідних пар. У випадках їх одночасної наявності у хворого лікування ускладнюється різною чутливістю мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

У дослідження було включено 45 безплідних пар (90 пацієнтів) із підтвердженими хронічними захворюваннями урогенітального тракту, які спричинені одночасною наявністю TV, MG та UU в обох партнерів. Для проведення емпіричного лікування та оцінки його клінічної ефективності пацієнти були рандомізовані на три групи:

- Група 1 (n=15 пар, 30 пацієнтів): спочатку призначали антитрихомонадний препарат секнідазол по 2,0 г per os з подальшим призначенням

азитроміцину по 500 мг у перший день та 250 мг двічі на день протягом наступних 7 днів;

- Група 2 (n=15 пар, 30 пацієнтів): спочатку призначали секнідазол по 2,0 г per os, потім джозаміцин по 1000 мг двічі на день протягом 12 днів;

- Група 3 (n=15 пар, 30 пацієнтів): ): спочатку призначали секнідазол по 2,0 г per os, потім моксифлоксацину 400 мг на день протягом 12 днів.

Для повної ерадикації TV жінкам призначали вагінальні супозиторії з метронідазолом по 1,0 г протягом 7 днів.

Усім пацієнтам рекомендувалось утримуватися від статевих стосунків до отримання негативних результатів лабораторних досліджень в обох партнерів.

Структура хронічних захворювань урогенітальної сфери, які були виявлені завдяки комплексного обстеження у наших пацієнтів, представлена в табл. 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

Структура хронічних захворювань урогенітального тракту, які викликані змішаною ІПСШ, у безплідних парах

Захворюванн я	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=30
Уретрит	16 (53,3%)	17 (56,6%)	15(50,0%)
Простатит	8 (26,7%)	9 (30,0%)	9 (30,0%)
Везикуліт	4 (13,3%)	5 (16,7)	5 (16,7%)
Епідидиміт	3 (10,0%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)
Вагініт	8 (26,7%)	9 (30,0%)	10 (36,6%)
Цервіцит	9 (30,0%)	10 (33,3%)	11 (36,6%)
ЗЗОМТ	8 (26,7%)	8 (26,7%)	7(23,3%)

Спостерігалась поліморбідність хронічних запальних захворювань сечостатевої системи у більшості пацієнтів, що проявлялась у поєднанні двох або більше нозологічних форм, таких як простатит та уретрит, простатит, уретрит та епідидиміт, простатит та везикуліт, вагініт, цервіцит та ЗЗОМТ тощо.

Клінічні симптоми були різноманітними (табл. 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

Клінічні прояви хронічних захворювань уrogenітального тракту, які викликані змішаною ПСШ, у безплідних парах

Симптоми	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=30
Виділення з уретри/піхви	25 (83,3%)	26 (86,6%)	26 (86,6%)
Дизурія	22 (73,3%)	23 (76,6%)	24 (80,0%)
Зуд в уретрі	16 (53,3%)	17 (56,6%)	18 (60,0%)
Біль у животі	6 (20,0%)	7 (23,3%)	8 (26,6%)
Біль у ділянці статевих органів	24 (80,0%)	22 (73,3%)	23 (76,6%)
Біль/дискомфорт під час або після статевого акту	24 (80,0%)	25 (83,3%)	26 (86,6%)

Дослідження мало на меті оцінити ефективність лікування змішаної ПСШ, на основі клінічних та мікробіологічних показників, а також частоти побічних ефектів у різних групах пацієнтів. Рівень клінічного одужання визначався як повне зникнення симптомів у пацієнтів, що не потребували зміни антибактеріального режиму, хірургічного втручання або малоінвазивних методів лікування.

Мікробіологічну ерадикацію у пацієнтів зі змішаною ПСШ оцінювали як відсоток пар, у яких не було виявлено жодного збудника за лабораторними дослідженнями після завершення початкового курсу терапії.

Пацієнти, які припинили початкові антибактеріальні режими через побічні ефекти, не враховувалися при остаточних розрахунках. У зв'язку з принципово різними способами лікування та діагностики показники мікробіологічної виліковності для TV та UU+MG розраховувалися окремо.

Для вивчення впливу змішаною ПСШ на репродуктивну функцію чоловіків, ми проаналізували основні характеристики спермограми 45 пацієнтів віком  $28,6 \pm 7,3$  років до лікування та через 3, 6 та 9 місяців після ерадикації збудників.

Результати дослідження порівнювали з параметрами сперми 63 здорових донорів сперми у віці  $26,2 \pm 5,4$  року. Чоловіки з азооспермією та варикоцеле не були залучені до цього дослідження, з огляду на доведений негативний вплив цих станів на якість сперми.

Після проведеного лікування нами були отримані наступні результати досліджень його безпечності та ефективності залежно від комбінацій застосованих антибактеріальних препаратів.

Побічні ефекти були зареєстровані у 9 (30,0%) хворих з групи 1, у 4 (13,3%) хворих з групи 2 та у 6 (20,0%) хворих з групи 3 ( $p < 0,05$ ) (рис. 5.1.1).

У групі 1 основними побічними ефектами були нудота (RR 2,06, 95% CI 1,17, 3,38,  $p=0,007$ ) та діарея (RR 2,10, 95% CI 1,13, 4,06,  $p=0,003$ ).

Інші побічні ефекти, такі як шкірні висипання, втрата апетиту та біль у животі, виникали рідше. У групі 1 було зареєстровано 6,6% випадків шкірних висипань та по 3,3% випадків втрати апетиту та болю в животі.

У групі 2 серед побічних ефектів переважали втрата апетиту (RR 1,98, 95% CI 1,20, 3,51,  $p=0,004$ ) та транзиторна нудота (RR 2,01, 95% CI 1,12, 3,16,  $p=0,008$ ). Печія спостерігалась у 6,6% пацієнтів, блювання - у 3,3% та діарея - у 3,3% випадків.

У групі 3 побічні ефекти були представлені переважно головним болем (RR 2,19, 95% CI 1,17, 4,23),  $p=0,005$ ), запамороченням (RR 2,43, 95% CI 1,28, 3,76,  $p=0,003$ ) та діареєю (RR 1,94, 95% CI 1,27, 3,42,  $p=0,004$ ). Рідко ми реєстрували шкірні висипання та безсоння у 3,3% випадків.

Через значні побічні ефекти у 6,6% пацієнтів з групи 1, у 3,3% пацієнтів з групи 2 та у 3,3% пацієнтів з групи 3 ми припинили застосування початкових схем призначення антибіотиків. Лікування другої лінії у цих пацієнтів включало цефалоспорины протягом 7 днів, доповнені доксицикліном протягом 14 днів. Дані



пацієнтів, що були виключені з початкових антибактеріальних схем лікування, не були включені до остаточного аналізу результатів терапії.

Після лікування клінічне одужання серед пацієнтів із хронічними захворюваннями уrogenітального тракту, які викликані змішаною ППСШ, у групі 1 становило 83,3% проти 96,6% у групі 2 та 93,3% у групі 3. Мікробіологічне одужання (UU та MG) в парах становило 73,3% проти 96,6% проти 83,3% відповідно ( $p < 0,05$ ). Показники мікробіологічного одужання від трихомоніазу серед пар становили 93,3% проти 96,6% проти 93,3% відповідно ( $p > 0,05$ ), як показано на рис. 5.1.1.

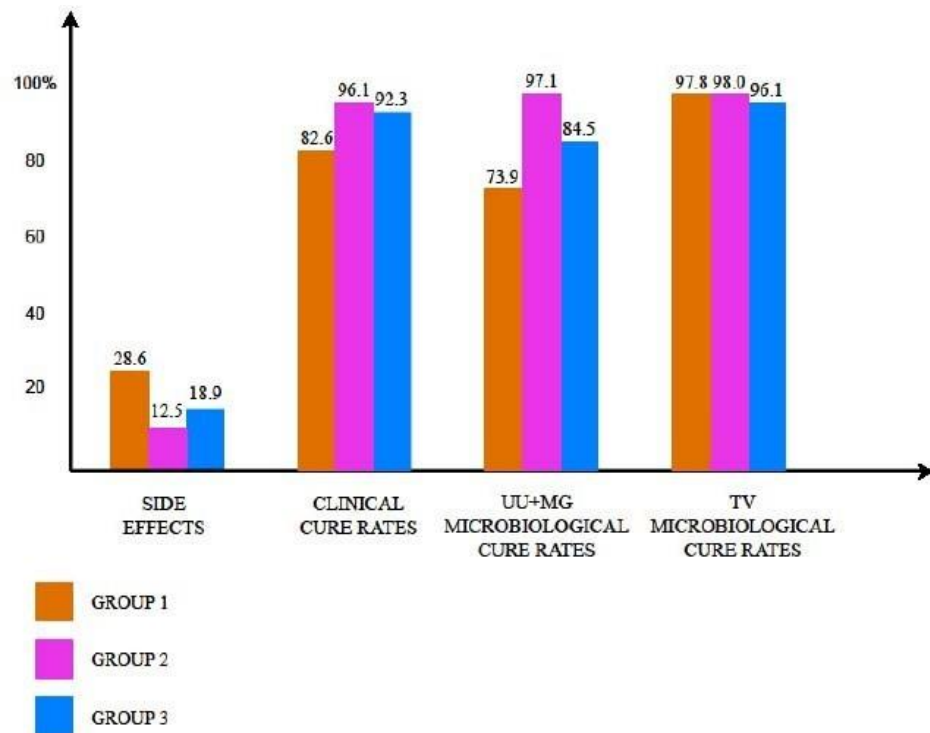


Рисунок 5.1.1 - Клінічні, мікробіологічні показники одужання та побічні ефекти після антибактеріального лікування у пацієнтів зі змішаною ППСШ

У 17 (37,7%) наших безплідних пар був негативний досвід попередніх 2-3 невдалих циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Після повної ерадикації змішаної ППСШ цим пацієнтам було проведено повторне ЕКЗ. За 2 роки спостереження ми зареєстрували 15 (33,3%) вагітностей та 12 (26,7%)

новонароджених у наших колишніх інфікованих жінок, що підтверджує доцільність ерадикації ППСШ у фертильних парах.

Вивчення впливу змішаної ППСШ на якість сперми в інфікованих чоловіків (n=45) виявило підвищення кількості лейкоцитів та зниження об'єму, рухливості, життєздатності, концентрації сперматозоїдів, загальної кількості сперматозоїдів та кількості сперматозоїдів з нормальною морфологією (табл. 5.1.3).

Цікаво, що на 6-му місяці після повної ерадикації збудників ці показники наблизилися до нормальних значень, які були виявлені у здорових осіб (n=63).

Таблиця 5.1.3

Основні показники спермограми хворих на ППСШ до лікування, через 3, 6 та 9 місяців після ерадикації збудників порівняно з даними здорових донорів

Параметри спермограми	Хворі на ППСШ, базовий рівень	Хворі на ППСШ, 3 місяці після ерадикації	Хворі на ППСШ, 6 місяців після ерадикації	Хворі на ППСШ, 9 місяців після ерадикації	Здорові донори
Об'єм, мл	1,8±0,7#	2,2±0,9#	3,1±0,8	3,0±1,1	3,4±1,3
Життєздатність, .	38,7±8,4#	47,9±12,6	74,1±11,5	75,0±10,2	78,2±9,4
Загальна рухливість сперматозоїдів, %	31,6±5,3#	40,1±10,2#	59,4±8,1	58,9±6,7	61,3±7,6
Прогресивна рухливість сперматозоїдів, %	14,7±4,9#	27,1±2,6#	34,6±1,8	35,4±3,1	35,1±2,3
Концентрація сперматозоїдів, n x10 <sup>6</sup> в мл	10,5±3,7#	13,6±6,4#	25,9±9,8	26,4±7,7	27,1±10,3
Загальна кількість сперматозоїдів, n x10 <sup>6</sup> в еякуляті	26,3±5,1#	41,0±7,2#	53,9±10,2	54,1±8,3	56,8±9,7

Нормальна морфологія сперматозоїди в, %	2,7±0,7#	3,6±0,3#	5,2±0,8	5,1±0,7	5,5±1,1
Лейкоцити, n x 10 <sup>6</sup> в 1 мл	3,5±0,9#	2,1±0,8#	0,7±0,5	0,5±0,8	0,6±0,8

Примітка. # -  $p < 0,05$  між показниками сперми у пацієнтів з ІПСШ та здорових донорів

Метою нашої роботи був пошук оптимальної емпіричної комбінованої антибактеріальної терапії у пацієнтів з хронічними захворюваннями урогенітальної сфери, спричиненими одночасною присутністю TV, MG та UU.

Наші результати показують, що емпіричний режим лікування з комбінацією секнідазол та джозаміцин є більш сприятливим, ніж дві інші досліджувані комбінації препаратів, для повної ерадикації MG та UU у пацієнтів з ІПСШ. У наших пацієнтів з TV, UU та MG 96,6% випадків уреоплазмозу та мікоплазмозу були повністю виліковані при додаванні джозаміцину до початкової трихомонадної терапії, що дозволяє успішно застосовувати комбінацію секнідазол та джозаміцин для лікування мікс-інфекції, яка спричинена TV, UU та MG. Для нашого дослідження ми обрали мікс-інфекцію TV, UU та MG через часту супутню присутність цих трьох збудників серед наших пацієнтів у повсякденній практиці.

Наше дослідження показало, що 7-денний курс азитроміцину демонструє нижчу ефективність, ніж джозаміцин та моксифлоксацин у пацієнтів з UU та MG.

На відміну від високого рівня одужання в групах 2 і 3, комбінація секнідазол та азитроміцин продемонструвала статистично гірші клінічні результати: 83,3% проти 96,6% у порівнянні з групою 2 ( $p < 0,05$ ) та 83,3% проти 93,3% у порівнянні з групою 3 ( $p < 0,05$ ). Також існує статистично значуща різниця між рівнями мікробіологічного лікування. Найвищий рівень мікробіологічного виліковування (UU та MG) був зареєстрований у пацієнтів 2-ї групи (секнідазол та джозаміцин), найнижчий - у пацієнтів 1-ї групи (секнідазол та азитроміцин). Частота побічних

ефективність була найвищою в групі 1 (секнідазол та азитроміцин), а найнижчою - в групі 2 (секнідазол та джозаміцин), як показано на рис. 5.1.1.

Нами продемонстрована ефективність передінсемінаційної антибактеріальної терапії, яка забезпечила настання вагітності в 33,3% випадків і народження живих дітей у 26,7% випадків в попередньо безплідних сім'ях.

За нашими даними, саме на 6-му місяці після повного мікробіологічного одужання показники спермограми наближалися до нормальних значень, які визначалися у здорових осіб (табл. 5.1.3). Тому ми вважаємо, що для повторних спроб як штучного, так і природного успішного запліднення у раніше безплідних пар можна призначати термін від 6 місяців і більше для повторних спроб запліднення.

Враховуючи високу частоту та різноманіття ІПСШ, а також можливість їх комбінованого перебігу та полірезистентність збудників, актуальними є дослідження оптимальних схем антибактеріальної терапії у пацієнтів з даною патологією.

Отже, згідно з отриманими даними, на сьогодні комбінацію секнідазол та джозаміцин можна вважати найбільш ефективною та безпечною для емпіричного лікування пацієнтів з ускладненою змішаною ІПСШ, обумовленими одночасною наявністю TV, MG та UU. Комбінація вказаних ІПСШ призводить до збільшення кількості лейкоцитів у сім'яній рідині та до зменшення її об'єму, зниження рухливості та концентрації сперматозоїдів, загальної кількості сперматозоїдів та кількості сперматозоїдів з нормальною морфологією.

## **5.2 Емпірична терапія змішаної уrogenітальної інфекції, яка викликана *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* та *Ureaplasma urealyticum*, і вивчення її впливу на репродуктивну функцію чоловіків**

Метою цього дослідження був пошук ефективної та безпечної комбінації препаратів для емпіричного антибактеріального лікування змішаної ІПСШ,

спричиненої TV, Chlamydia trachomatis (CT) та UU у безплідних пар. Ми також мали на меті визначити вплив зазначеної змішаної ІПСШ на якість сім'яної рідини.

У дослідження було включено 40 безплідних пар (80 пацієнтів) із підтвердженими хронічними захворюваннями уrogenітального тракту, які спричинені одночасною наявністю TV, CT та UU в обох партнерів. Для проведення емпіричного лікування та оцінки його клінічної ефективності пацієнти були рандомізовані на дві групи:

- Група 1 (n=20 пар, 40 пацієнтів): спочатку призначали антитрихомонадний препарат секнідазол по 2,0 г per os з подальшим призначенням азитроміцину по 500 мг у перший день та 250 мг двічі на день протягом наступних 7 днів;

- Група 2 (n=20 пар, 40 пацієнтів): спочатку призначали секнідазол по 2,0 г per os, потім доксициклін гідрохлорід по 100 мг двічі на день протягом 12 днів.

Для повної ерадикації TV жінкам призначали вагінальні супозиторії з метронідазолом по 1,0 г протягом 7 днів.

Усім пацієнтам рекомендувалось утримуватися від статевих стосунків до отримання негативних результатів лабораторних досліджень в обох партнерів.

Структура хронічних захворювань уrogenітальної сфери, які були виявлені завдяки комплексного обстеження у наших пацієнтів, представлена в табл. 5.2.1.

Таблиця 5.2.1

Структура хронічних захворювань уrogenітального тракту, які викликані змішаною ІПСШ, у безплідних парах

Захворювання	Група 1, n=40	Група 2, n=40
Уретрит	20 (50,0%)	21 (52,5%)
Простатит	12 (30,0%)	11 (27,5%)
Везикуліт	6 (15,0%)	5 (12,5%)
Епідидиміт	4 (10,0%)	5 (12,5%)
Вагініт	10 (25,0%)	11 (27,5%)
Цервіцит	12 (30,0%)	12 (30,0%)

ЗЗОМТ	12 (30,0%)	11 (27,5%)
-------	------------	------------

Спостерігалась поліморбідність хронічних запальних захворювань сечостатевої системи у більшості пацієнтів, що проявлялась у поєднанні двох або більше нозологічних форм, таких як простатит та уретрит, простатит, уретрит та епідидиміт, простатит та везикуліт, вагініт, цервіцит та ЗЗОМТ тощо.

Клінічні симптоми були різноманітними (табл. 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Клінічні прояви хронічних захворювань урогенітального тракту, які викликані змішаною ІПСШ, у безплідних парах

Симптоми	Група 1, n=40	Група 2, n=40
Виділення з уретри/піхви	30 (75,0%)	31 (77,7%)
Дизурія	27 (67,5%)	30 (75,0%)
Зуд в уретрі	22 (55,0%)	21 (52,5%)
Біль у животі	6 (15,0%)	7 (17,5%)
Біль у ділянці статевих органів	29 (72,5%)	28 (70,0%)
Біль/дискомфорт під час або після статевого акту	31 (77,5%)	32 (80,0%)

Після проведеного комплексного лікування нами були отримані наступні результати дослідження його безпечності та ефективності залежно від комбінацій застосованих антибактеріальних препаратів.

Побічні ефекти були зареєстровані у 11 (27,5%) хворих з групи 1 та у 4 (10,0%) хворих з групи 2 ( $p < 0,05$ ).

У групі 1 основними побічними ефектами були нудота (RR 2,08, 95% CI 1,15, 3,45,  $p = 0,006$ ) та діарея (RR 2,9, 95% CI 1,06, 3,84,  $p = 0,002$ ).

У групі 1 було зареєстровано 5,0% випадків шкірних висипань та по 2,5% випадків втрати апетиту та болю в животі.

У групі 2 серед побічних ефектів переважали втрата апетиту (RR 1,98, 95% CI 1,20, 3,51,  $p=0,004$ ) та транзиторна нудота (RR 2,01, 95% CI 1,12, 3,16,  $p=0,008$ ). Печія спостерігалась у 5,0% пацієнтів, блювання - у 2,5% та діарея - у 2,5% випадків.

Після лікування клінічне одужання без будь-яких симптомів серед пацієнтів із хронічними захворюваннями уrogenітального тракту, які викликані змішаною ІПСШ, у групі 1 становило 77,5% проти 95,0% у групі 2 ( $p<0,05$ ). Мікробіологічне одужання (UU та СТ) у пацієнтів з групи 1 становило 72,5% проти 97,5% у групі 2 ( $p<0,05$ ). Показники мікробіологічного одужання від трихомоніазу були доволі високими та становили 95,0% у групі 1 проти 97,5% у групі 2 ( $p>0,05$ ).

Вивчення впливу змішаної ІПСШ, яка представлена комбінацією TV, СТ та UU, на якість сперми у інфікованих чоловіків ( $n=40$ ) виявило підвищення кількості лейкоцитів та зменшення об'єму еякуляту, рухливості, життєздатності та концентрації сперматозоїдів, загальної кількості сперматозоїдів та кількості сперматозоїдів з нормальною морфологією (табл. 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Основні показники спермограми хворих на ІПСШ до лікування через 3, 6 та 9 місяців після ерадикації збудника порівняно з даними здорових донорів

Параметри спермограми	Хворі на ІПСШ, базовий рівень	Хворі на ІПСШ, 3 місяці після ерадикації	Хворі на ІПСШ, 6 місяців після ерадикації	Хворі на ІПСШ, 9 місяців після ерадикації	Здорові донори
Об'єм, мл	1,6±0,9#	2,9±0,7#	3,1±0,6	3,2±1,4	3,3±0,7
Життєздатність, %	35,8±8,3#	44,9±5,1#	72,8±7,1	73,8±5,3	74,3±9,7

Загальна рухливість, %	29,8±7,4#	40,2 ±4,6#	61,7±4,8	58,7±8,3	61,6±7,3
Прогресивна рухливість, %	14,9±4,7#	23,6±3,8#	35,7±2,9	34,2±4,2	35,1±3,8
Концентрація, n x10 <sup>6</sup> в 1 мл	8,7±2,9#	13,6 ±5,8#	24,9±7,2	25,3±6,9	26,2±9,3
Загальна кількість сперматозоїдів, n x10 <sup>6</sup>	23,4±5,7#	39,7±6,3#	51,7±8,3	53,5±7,1	54,8±7,8
Нормальна морфологія сперматозоїдів, %	2,2±0,9#	3,6±0,7#	5,9±0,3	5,8±0,6	6,1±1,1
Лейкоцити, n x 10 <sup>6</sup> в 1 мл	4,7±0,9#	2,9±0,7#	0,8±0,2	0,7±0,3	0,6±0,1

Примітка. # -  $p < 0,05$  між показниками сперми у пацієнтів з ІПСШ та здорових донорів

Характерно, що на 6-му місяці після повної ерадикації усіх збудників ці показники наблизилися до нормальних значень, які були виявлені у здорових осіб (n=63).

Отже, згідно з отриманими даними, на сучасному етапі комбінацію секнідазол та доксициклін можна вважати найбільш ефективною та безпечною для емпіричного лікування пацієнтів з ускладненою змішаною ІПСШ, яка сричинена TV, CT та UU. Змішана ІПСШ призводять до збільшення кількості лейкоцитів та зменшення об'єму еякуляту, зниження рухливості та концентрації сперматозоїдів, їх загальної кількості та кількості сперматозоїдів з нормальною морфологією. Повна ерадикація цієї змішаної ІПСШ у чоловіків з безплідних пар призводить до нормалізації показників спермограми вже на 6-му місяці після одужання.



**Результати даного розділу представлені у наступних публікаціях:**

1. Yasynetskyi M, Banyra O, Nikitin O, Ventskivska I, Kozlov V, Kvach M, Borzhievskyy A. Mixed Sexually Transmitted Infections in Infertile Couples: Empirical Treatment and Influence on Semen Quality. *Recent Adv Antiinfect Drug Discov.* 2021;16(3):227-236. doi: 10.2174/2772434416666211129105145. PMID: 34844551.
2. Banyra O, Nikitin O, Ventskivska I, Yasynetskyi M, Borzhievskyy A. Impact of mixed sexually transmitted infections on semen parameters. *Cent European J Urol.* 2022; Suppl 52(1):62-64.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

З огляду на те, що в Україні зберігаються низькі показники народжуваності: сумарний коефіцієнт народжуваності на початок 2017 року становив 1,37 дитини на 1 жінку, а на початок 2021 року - 1,16 дитини на 1 жінку та стрімко падає своєчасне обстеження чоловічої репродуктивної системи з комплексним дослідженням показників сперматозоїдів є безперечно необхідним етапом у виявленні та лікуванні чоловічого фактору.

Чоловіче безпліддя є багатофакторним синдромом, який включає різноманітні порушення та патологічні стани. На сьогоднішній день ідентифікуються десятки факторів, які можуть призвести до чоловічого безпліддя. Один з найпоширеніших чинників - інфекційний, який тісно пов'язаний з гострими та хронічними захворюваннями сечостатевої системи, негативним впливом навколишнього середовища, ендокринними та імунологічними розладами, а також генетичними аномаліями.

У більшості випадків мікроорганізми пошкоджують тканини репродуктивних органів, руйнують гематотестикулярний бар'єр, який відокремлює кров від гермінальних клітин, бере участь у регуляції сперматогенезу і забезпечує ізоляцію антигенних клітин сперматогенного епітелію від імунної системи організму. Пошкодження цього бар'єру є важливим фактором у виникненні порушень сперматогенезу (оліго-, терато- та азооспермія). *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* є найпоширенішими збудниками ХЗЗСО.

Порушення цілісності слизової оболонки будь-якого генезу в зоні ураження розвиває запальну реакцію, впровадження мікроорганізмів і розвиток патологічного процесу. Внаслідок патологічного впливу бактерій на чоловіків відбувається зменшення об'єму та зміна хімічного та біохімічного складу сперми, збільшення її в'язкості та часу розрідження (віскозиготність), відхилення від норми

pH. Знижується рухливість сперматозоїдів (астенозооспермія), порушується їх морфологія (тератозооспермія), виробляються антитіла до антиспермальних клітин класів IgG та IgA. Крім того, збільшується кількість пероксидазо-позитивних лейкоцитів (гнійних клітин), які продукують активні форми кисню і велику кількість цитокінів. Вони негативно впливають на функціональний стан сперматозоїдів, порушуючи їх здатність до запліднення, і викликають апоптоз сперматозоїдів.

Однак до теперішнього часу багато аспектів взаємозв'язку перенесених урогенітальних інфекцій і чоловічого безпліддя залишаються невивченими. Немає відомостей про особливості впливу на механізми розвитку інфертильності окремих етіологічних (мікробних) чинників, давності перенесеного запального процесу, одно- або двостороннього ураження придатків яєчок тощо. Відсутній алгоритм обстеження цієї категорії пацієнтів. Це гальмує розробку оптимальних підходів до терапії урогенітальних інфекцій і заходів профілактики розвитку інфертильності.

В нашому дослідженні було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження у 145 пацієнтів чоловічої статі віком від 18 до 45 років із бездітних пар. Діагноз ґрунтувався на результатах комплексного клінічного та лабораторного обстеження. Пацієнти зі змінами розмірів і консистенції яєчок у подальше обстеження не включалися.

Найчастішою скаргою були виділення з уретри. При цьому вони відзначені в 82,3% випадків (119 хворих). Вони мали слизовий характер або слизово-гнійний характер. Значна частина пацієнтів скаржилася на болючість у ділянці мошонки - 69,7% (101 пацієнт). Досить часто спостережувані пацієнти відзначали набряклість слизової і гіперемію губок уретри, що в деяких супроводжувалося збільшенням пахових лімфатичних вузлів.

Під час проведення молекулярно-біологічного, бактеріологічного, бактеріоскопічного методів отримано такі результати: уреаплазменну - 79 (54,4%), трихомонадну – 64 (44,1%), хламідійну інфекцію виявлено в 45 (31,1%) пацієнтів, мікоплазменну – 24 (16,5%) пацієнтів. У 145 пацієнтів на тлі виявлених інфекцій, що передаються статевим шляхом, також мали місце порушення сперматогенезу,

що спричинили безпліддя. Тривалість безплідного шлюбу у спостережуваних хворих коливалася від 2 до 6 років, у середньому вона становила  $4,61 \pm 0,78$  року. Зменшення об'єму еякуляту (менше 2 мл) відзначалося у 60 (30,3%), пацієнтів.

Показники дослідження спермограми у віддалені терміни, які не відповідають нормативним показникам ВООЗ, виявлено у 81 (79,4%) пацієнта: у 64 (81%) пацієнтів, які перенесли епідидиміт викликаний ІПСШ (1 група), і у 17 (70,8%) пацієнтів із епідидимітом викликаним ІПСШ (2 група). Під час дослідження спермограми встановлено, що єдиним показником, який відповідає параметрам, рекомендованим ВООЗ, майже у всіх хворих був час розрідження еякуляту.

Зменшення об'єму еякуляту (менше 2 мл) відзначалося в однієї третини пацієнтів як 1-ї - у 24 (30,4%), так і 2-ї групи - у 9 (37,5%). У половини спостережуваних хворих була зміна кольору і рН еякуляту. Поодинокі для кожної групи пацієнтів випадки відхилення від норми в'язкості еякуляту не позначалися істотно на середніх величинах цих показників.

Відхиленнями, що зустрічалися частіше, були зміни концентрації та функціональних можливостей сперматозоїдів. Зменшення концентрації сперматозоїдів менше 20 млн/мл у всієї групи пацієнтів, які перенесли епідидиміт, відмічалося в 73 (70,9%) випадках: у 58 (73,4%) пацієнтів 1 групи і у 15 (62,5%) пацієнтів 2 групи.

Найчастіше як у 1, так і у 2 групі спостерігалася олігозооспермія 1 ступеня - у 41 (51,9%) і у 8 (33,3%) хворих відповідно. Олігозооспермія 2 ступеня мала місце у 10 (12,7%) пацієнтів 1 групи і у 4 (16,7%) пацієнтів 2 групи. Азооспермію виявляли частіше у хворих із перенесеним епідидимітом (2 група) - у 3 (12,5%) випадків, ніж у хворих, що перенесли епідидиміт (1 група) - у 7 (8,9%) випадків. Таким чином, у спостережуваних пацієнтів ІПСШ були причиною безпліддя.

Виявлено залежність фертильних порушень від етіологічної причини, тяжкості та характеру перебігу захворювання - найбільша кількість випадків безпліддя була в разі уреоплазмової та хламідійної інфекції. Віддалені спостереження за хворими, які перенесли ІПСШ, показали пряму залежність частоти інфертильності від термінів, що минули після купування гострої фази захворювання та ефективності

лікування. Для запального процесу хламідійної та уреаплазменної етіології характерні глибші зміни в показниках концентрації, рухливості сперматозоїдів та якісного складу сперми.

Наступним етапом дослідили клінічний перебіг ХЗЗСО. Слід зазначити, що у більшості жінок обстежуваних груп – 78,0% (64 випадки), запальний процес не мав виражених клінічних ознак, у 22,0% перебігав майже безсимптомно, проте супроводжувався частими (до 3-6 на рік) рецидивами. Ретельне вивчення анамнезу і аналіз клінічної симптоматики виявив, що 58,7% пацієток досліджуваних груп відзначали у минулому загострення захворювання, що супроводжувалось певними клінічними проявами. В залежності від виявлених патогенних збудників, обстежувані жінки розподілені на групи. При проведенні тесту In Pouch™ у 30 (32,6%) пацієток, які склали I групу спостереження, в біоматеріалі з піхви, було виявлено *Trichomonas vaginalis* в асоціаціях з іншими умовно-патогенними чинниками. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у зішкрібах з каналу шийки матки у 34 (37,0%) діагностовано *Chlamydia trachomatis* у полікомпонентних асоціаціях з іншою умовно-патогенною флорою, які увійшли до II групи спостереження. У 28(30,4%) обстежуваних жінок в біологічному матеріалі з шийки матки шляхом ПЛР ідентифіковано вірус папіломи людини (ВПЛ). Жінки з папіломавірусною інфекцією, асоційованою з умовно-патогенною флорою, склали III групу обстеження.

Встановлено, що крім патогенних збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, згубний вплив на репродуктивну функцію жінок чинять представники умовно-патогенної флори, серед яких провідні позиції займають молекути (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*) – 67,4%; *Enterococcus faecalis* – 44,6%; *Escherichia coli* – 38,0%; *Gardnerella vaginalis* – 26,0% випадків, при максимальному зниженні у вагінальному вмісті кількості або, навіть, відсутності *Lactobacillus spp.* Отже, в генезі патологічних змін, що відбуваються в урогенітальному тракті, лежать мікст-інфекції, що потенційно утруднює діагностику і негативно впливає на результати лікування асоційованих форм захворювань.

На основі анамнестичної оцінки репродуктивного здоров'я у обстежуваних жінок з безпліддям на тлі ХЗЗСО можна виділити найбільш вагомі чинники, які мають негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції: вік жінки менше 20 та більше 30 років, соціальну дезадаптацію, умови праці і шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, як один з кофакторів ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки, а також ранній сексуальний дебют (до 16 років), проміскуїтет, ігнорування засобами бар'єрної контрацепції. Штучні аборти та їх ускладнення як одна з причин безпліддя завдають непоправної шкоди здоров'ю жінки і репродуктивному здоров'ю обох членів подружжя. До факторів ризику щодо виникнення безпліддя слід віднести патологічний перебіг пологів і післяпологового періоду, оперативні втручання, інфекційні захворювання – простежувались часті запальні захворювання дихальних шляхів і сечовидільної системи. На особливу увагу заслуговує висока частота генітальної патології, в структурі якої провідні позиції займали хронічні вульвовагініти (51%), хронічні запальні захворювання тіла і придатків матки (42,4%), що зумовлено несвоечасною діагностикою і неадекватним лікуванням гострих запальних захворювань внутрішніх статевих органів, відсутністю відповідних профілактичних заходів.

Третім етапом нашої роботи було вивчення результатів досліджень фрагментації ДНК сперматозоїдів та антиспермальних антитіл 39 пацієнтів з порушеннями показників спермограми у віковій групі 36-39 років.

Хоча із розвитком допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) зниження об'єму еякулята та рухливості сперматозоїдів не виливається у проблему, що не може бути вирішена, але цим не обмежується погіршення репродуктивного потенціалу чоловічої статевої клітини. І загалом поняття чоловічої фертильності вийшло за межі спроможності сперматозоїда запліднити яйцеклітину, так як не менш важливим є забезпечення розвитку повноцінного ембріону та народження здорової дитини. Основну роль у даному процесі відіграє якість генетичного матеріалу, який несе сперматозоїд. Щоб оцінити якісні показники еякуляту, у рутинне обстеження чоловіків мають бути включені такі показники як рівень

фрагментації ДНК сперматозоїдів, рівень оксидативного стресу, наявність антиспермальних антитіл та інші.

За результатами наших досліджень найбільшого негативного впливу сперматозоїди зазнали через дію оксидативного стресу (більше 66% випадків) При чому підвищені рівні показника зустрічались у кожній віковій групі, хоча біля половини пацієнтів (10 чоловіків або 38,5%) з підвищеним рівнем оксидативного стресу припадала на вікову групу 36-39 років.

Як відомо, надлишок активних форм кисню (АФК) окислює ліпіди мембрани сперматозоїдів, порушуючи її функціональність, що негативно відображається на процесі акросомальної реакції. Фактично, некоректна взаємодія акросоми з оболонкою ооцита унеможливує його запліднення природнім шляхом. Однією з причин надлишкової продукції АФК є дія антиспермальних антитіл, які адгезуються до різних ділянок чоловічої статевої клітини, тим самим пошкоджуючи її функціональність.

Однією із причин активізації АСАТ, як зазначалося вище, є інфекційний процес, при якому також за певних механізмів прискорюються окислювальні процеси. В нашому дослідженні наявність АСАТ були виявлені у 25,6% пацієнтів. Починаючи з віку 31 рік відхилення від норми АСАТ рівномірно розподілялось серед вивчених вікових груп. Саме в цьому віці найчастіше фіксуються наслідки інфекційних хвороб чоловічого статевого тракту.

Серед обстежених нами пацієнтів підвищений рівень фрагментації ДНК був зафіксований у 18,0% випадків, тобто у цих пацієнтів рівень фрагментації перевищував відмітку в 30%. Але у ще у 5 пацієнтів (12,8%) рівень мав пограничні значення та становив трохи більше 29%. Деякі лабораторії встановлюють для себе інші порогові значення, виходячи із власного досвіду, та вважають клінічно значимими рівні фрагментації ДНК сперматозоїда вище 20%. При цьому відомо, що середнє значення показника фрагментації серед здорових фертильних чоловіків становить біля 8%. Але звертає увагу те, що відхилення від норми за якісним показниками еякулята зустрічаються як в комбінації, так і тільки за одним

параметром. Найчастіше єдиним порушеним показником виступає рівень оксидативного стресу (13 пацієнтів або 33,3% випадків).

При цьому відхилення показника АСАТ спостерігалось у 1 випадку (2,6%), а підвищення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів не діагностувалося як єдина патологія. В той же час фрагментація у комбінації з підвищеним рівнем оксидативного стресу була виявлена у 10,2% (4 пацієнта), а комбінація фрагментація+АСАТ була діагностована в 15,4% випадків (6 пацієнтів). Біля 8% випадків або 3 пацієнти мали поєднання одночасно 3 показників, які відхилялися від норми, при чому норма за якісними параметрами сперматозоїдів була визначена у третини пацієнтів (11 чоловіків або 30,8%). Варто відзначити, що середній вік пацієнтів, які мали нормальні якісні показники, був найнижчим серед груп з різними комбінаціями відхилень, та склав  $33,8 \pm 5,2$  років, а найвищий середній вік ( $40,0 \pm 8,9$  років) представлений у групі з відхиленнями від норми одночасно за 3 показниками. Групи пацієнтів за одним відхиленням та комбінацією з відхилення за двома параметрами за віком не відрізняються та складають  $36,2 \pm 5,9$  та  $37,1 \pm 5,7$  років відповідно.

Крім комбінації якісних показників еякуляту між собою ми також вивчали їх взаємозв'язок із параметрами стандартної спермограми. Варто відзначити, що була виявлена кореляція між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та концентрацією сперматозоїдів в усьому еякуляті ( $r_s = -0.397$ ,  $p < 0.05$ ). Тобто чим менша концентрація сперматозоїдів, тим вища доля сперматозоїдів із фрагментацією ДНК. Як відомо, концентрація чоловічих генеративних клітин знижується на фоні запальних процесів, як гострих, так і хронічних, у чоловічих статевих органах. Даний вплив відмітили у нещодавньому дослідженні група вчених, де із 172 пацієнтів, обстежених з приводу безпліддя, у 60 (34,88 %) хворих визначили позитивний посів на патогенні бактерії різних видів. Лейкоцитоспермія була значно вищою в інфікованих зразках порівняно з неінфікованими ( $p < 0,05$ ). Концентрація, рухливість і морфологія сперми були значно нижчими в інфікованих зразках, ніж у неінфікованих. Крім того, фрагментація ДНК сперми була значно вищою в інфікованих зразках, ніж у неінфікованих. Крім того, фрагментація ДНК



сперми значно корелювала з лейкоцитоспермією ( $r=0,22$ ,  $p<0,01$ ) [22]. Тобто результати наших досліджень подібні до висновків закордонних дослідницьких груп відносно обстеження чоловіків, що страждають безпліддям.

Застосування пероральних антибіотиків і протизапальних засобів значно зменшило фрагментацію ДНК сперматозоїдів. Середня фрагментація ДНК сперми до лікування у досліджуваній групі становила  $36\pm 3\%$ . Після лікування антиоксидантами та антибіотиками середня фрагментація ДНК сперми значно зменшилася до  $24,9\pm 1\%$ . Інші параметри наведені наступні: концентрація сперматозоїдів (до лікування:  $14,7\pm 5,4 \times 10^6$  сперматозоїдів/мл; після лікування:  $9,9\pm 4,1 \times 10^6$  сперматозоїдів/мл), рухливість (до лікування:  $44\pm 6\%$ ; після лікування:  $54\pm 11\%$ ) і морфологія (до лікування:  $3\pm 0,8\%$ ; після лікування:  $2\pm 0,5\%$ ). Фрагментація ДНК сперми негативно корелювала ( $r=-0,4$ ;  $p=0,02$ ) з нормальною морфологією сперматозоїдів.

Отже, призначення антибіотикотерапії та антиоксидантів пацієнтам до запліднення як природнього, так і *in vitro* є корисним, особливо у чоловіків із високим відсотком сперматозоїдів із пошкодженою ДНК.

Була виявлена зворотна кореляція між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та концентрацією сперматозоїдів в усьому еякуляті ( $r$  Spearman =  $-0.397$ ,  $p<0.05$ ). Тобто чим менша концентрація сперматозоїдів, тим вища доля сперматозоїдів із фрагментацією ДНК. Як відомо, концентрація чоловічих генеративних клітин знижується на фоні запальних процесів, як гострих, так і хронічних, у чоловічих статевих органах.

Виявлено взаємозв'язок між рухливістю та рівнем фрагментації ДНК чоловічих статевих клітин. За оцінкою взаємозалежності показників була виявлена зворотня кореляція між рівнем фрагментації ДНК та долею активнорухливих сперматозоїдів ( $r$  Spearman =  $-0.32$ ,  $p<0.05$ ), тобто чим більший відсоток активнорухливих сперматозоїдів, тим нижчий показник фрагментації. Також визначена пряма кореляція між рівнем фрагментації та долею нерухливих чоловічих статевих клітин ( $r$  Spearman =  $0.403$ ,  $p<0.01$ ), а саме зі збільшенням

кількості нерушливих сперматозоїдів збільшується відсоток клітин із фрагментацією ДНК.

Отримані нами результати вкотре підкреслюють необхідність проведення не тільки класичних тестів на визначення параметрів еякуляту, а також запроваджувати у щоденну практику обстеження чоловіків і якісних показників сперматозоїдів, що, зокрема, відображають стан генетичного матеріалу, який несе чоловіча статеві клітина.

Гострі або загострення хронічних запальних захворювань урогенітальної сфери спричинені комбінацією TV+MG+UU загалом відзначилися у 98 пацієнтів: з-поміж них було 75 (76,5%) чоловіків та 23 (23,5%) жінки.

Після лікування повне клінічне одужання без будь-яких симптомів серед пацієнтів із ускладненими ІПСШ у групі 1 становило 77,1% (37/48) проти 96,0% (48/50) у групі 2 ( $p < 0,05$ ). Мікробіологічне одужання (UU+СТ) у пацієнтів з групи 1 становило 72,9% (35/48) проти 99,0% (49/50) у групі 2 ( $p < 0,05$ ). Показники мікробіологічного одужання від трихомоніазу (TV) (microbiological cure rates) були доволі високими та становили 95,8% (46/48) у групі 1 проти 96,0% (100/50) у групі 2 ( $p > 0,05$ ).

Вивчення впливу змішаних ІПСШ представлених комбінацією TV+СТ+UU на якість сперми у інфікованих чоловіків ( $n=64$ ) виявило підвищення рівня фрагментації ДНК (індекс SDF), кількості лейкоцитів та зменшення об'єму еякуляту, рухливості, життєздатності та концентрації сперматозоїдів, загальної кількості сперматозоїдів та кількості сперматозоїдів з нормальною морфологією.

Перед лікуванням рівень фрагментації ДНК сперматозоїдів у хворих з ІПСШ був суттєво вищим за цей показник у здорових досліджуваних:  $34.2 \pm 6.5\%$  проти  $14.8 \pm 5.6\%$ ,  $p < 0,05$ ). На 3-му місяці спостереження після мікробіологічного одужання середній рівень фрагментації ДНК все ще залишався статистично вищим, ніж у контрольній групі ( $23.6 \pm 4.2\%$  проти  $14.8 \pm 5.6\%$ ,  $p < 0,05$ ). Проте, вже на 6-му місяці після повної ерадикації усіх збудників ІПСШ рівень фрагментації ДНК у спермі реконвалесцентів статистично не відрізнявся від цього показника у здорових чоловіків:  $15.4 \pm 5.3\%$  проти  $14.8 \pm 5.6\%$ ,  $p > 0,05$ .

Згідно з отриманими даними, на сьогоднішній день комбінацію секнідазол+джозаміцин можна вважати найбільш ефективною та добре вивченою для емпіричного лікування пацієнтів з ускладненими змішаними ПСШ, представленими ТТ, UU та МН, а комбінацію секнідазол+доксациклін - для емпіричного лікування пацієнтів з ускладненими змішаними ПСШ, представленими TV, СТ та UU.

Характерно, що на 6-му місяці після повної ерадикації усіх збудників показники спермограми наблизилися до нормальних значень, які були виявлені у здорових осіб. Перед лікуванням рівень фрагментації ДНК сперматозоїдів у хворих з ПСШ був суттєво вищим за цей показник у здорових досліджуваних:  $34.2 \pm 6.5\%$  проти  $14.8 \pm 5.6\%$ ,  $p < 0,05$ ). На 3-му місяці спостереження після мікробіологічного одужання середній рівень фрагментації ДНК все ще залишався статистично вищим, ніж у контрольній групі ( $23.6 \pm 4.2\%$  проти  $14.8 \pm 5.6\%$ ,  $p < 0,05$ ). Проте, вже на 6-му місяці після повної ерадикації усіх збудників ПСШ рівень фрагментації ДНК у спермі реконвалесцентів статистично не відрізнявся від цього показника у здорових чоловіків:  $15.4 \pm 5.3\%$  проти  $14.8 \pm 5.6\%$ ,  $p > 0,05$ .

Повна ерадикація інфекцій, що передаються статевим шляхом, у чоловіків з безплідних пар покращує показники сперми на 6-му місяці, а також покращує результати екстракорпорального запліднення, забезпечуючи настання вагітності у 32,2% та народження живих дітей у 25,4% випадків.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено залежність фертильних порушень від характеру ППСШ: найбільша кількість випадків безпліддя була відзначена у хворих, які перенесли ППСШ уреплазменної етіології - у 79 (54,4%) із 145 пацієнтів, трихомонадної – у 64 пацієнтів (44,1%) і хламідійної етіології - у 45 (31,1%) із 145 пацієнтів.

2. У більшості жінок обстежуваних груп – 78,0% (64 випадки), запальний процес не мав виражених клінічних ознак, у 22,0% перебігав майже безсимптомно, проте супроводжувався частими (до 3-6 на рік) рецидивами.

3. Встановлено, що крім патогенних збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, згубний вплив на репродуктивну функцію жінок чинять представники умовно-патогенної флори, серед яких провідні позиції займають молекути (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*) – 67,4%; *Enterococcus faecalis* – 44,6%; *Echerichia coli* – 38,0%; *Gardnerella vaginalis* – 26,0% випадків.

4. Найбільш вагомими чинниками, які мають негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції: вік жінки менше 20 та більше 30 років, соціальну дезадаптацію, умови праці і шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, як один з кофакторів ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки, а також ранній сексуальний дебют (до 16 років), проміскуїтет, ігнорування засобами бар'єрної контрацепції.

5. Виявлена кореляція між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та концентрацією сперматозоїдів в усьому еякуляті ( $r_s = -0.397$ ,  $p < 0.05$ ), чим менша концентрація сперматозоїдів, тим вища доля сперматозоїдів із фрагментацією ДНК. Крім того, фрагментація ДНК сперми значно корелювала з лейкоцитоспермією ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ).

6. Фрагментація ДНК сперми негативно корелювала ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,02$ ) з нормальною морфологією сперматозоїдів. Була виявлена зворотна кореляція між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та концентрацією сперматозоїдів в усьому

еякуляті ( $r_{\text{Spearman}} = -0.397$ ,  $p < 0.05$ ), фрагментація ДНК сперми значно корелювала з лейкоцитоспермією ( $r_{\text{Spearman}} = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ).

7. Виявлено взаємозв'язок між рухливістю та рівнем фрагментації ДНК чоловічих статевих клітин. За оцінкою взаємозалежності показників була виявлена зворотня кореляція між рівнем фрагментації ДНК та долею активнорухливих сперматозоїдів ( $r_{\text{Spearman}} = -0.32$ ,  $p < 0.05$ ), тобто чим більший відсоток активнорухливих сперматозоїдів, тим нижчий показник фрагментації. Також визначена пряма кореляція між рівнем фрагментації та долею нерухливих чоловічих статевих клітин ( $r_{\text{Spearman}} = 0.403$ ,  $p < 0.01$ ), а саме зі збільшенням кількості нерухливих сперматозоїдів збільшується відсоток клітин із фрагментацією ДНК.

8. Згідно з отриманими даними, комбінацію секнідазол+джозаміцин можна вважати найбільш ефективною та добре вивченою для емпіричного лікування пацієнтів з ускладненими змішаними ІПСШ, представленими TV, МН та UU, а комбінацію секнідазол+доксидиклін - для емпіричного лікування пацієнтів з ускладненими змішаними ІПСШ, представленими TV, СТ та UU.

9. Повна ерадикація інфекцій, що передаються статевим шляхом, у чоловіків з безплідних пар покращує показники сперми на 6-му місяці, а також покращує результати екстракорпорального запліднення, забезпечуючи настання вагітності у 32,2% та народження живих дітей у 25,4% випадків.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комбінація секнідазолу та джозаміцину є найбільш ефективною для емпіричного лікування пацієнтів із змішаною уrogenітальною інфекцією, представленою *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*.

2. Для успішного лікування пацієнтів із змішаною уrogenітальною інфекцією, представленою *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* та *Ureaplasma urealyticum* найбільш ефективною виявилась комбінація секнідазолу та доксіцикліну.

3. Повна ерадикація збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом покращує показники сперми через 6 місяців після початку лікування.

4. У 78,0% жінок обстежених груп запальний процес не мав виражених клінічних ознак, у 22% - протікав безсимптомно, що вимагає активної тактики в проведенні обстеження.

5. З метою покращення репродуктивного здоров'я подружніх пар необхідно враховувати наступні чинники, які мають негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції: вік жінки менше 20 та більше 30 років, соціальну дезадаптацію, умови праці і шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, як один з кофакторів ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки, а також ранній сексуальний дебют (до 16 років), проміскуїтет, ігнорування засобами бар'єрної контрацепції.

6. Особливу увагу привертає висока частота генітальної патології, в структурі якої провідні позиції займали хронічні вульвовагініти (51%), хронічні запальні захворювання тіла і придатків матки (42,4%), що зумовлено несвоєчасною діагностикою і неадекватним лікуванням гострих запальних захворювань внутрішніх статевих органів, відсутністю відповідних профілактичних заходів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

## Посилання:

1. Melnyk O.V., Vorobets M.Z., Fafula R.V., Kovalenko I.V., Vorobets Z.D. Urogenital Infection as a Factor of Development of Male Infertility. *Microbiological journal*. 2023 (2). P. 93—112. <https://doi.org/10.15407/microbiolj85.02.093>
2. Tsiporenko SYu, Matyukha LF. Influence of bacterial lysate on sperm morphogenesis of infertile men with chronic inflammation of the urogenital tract. *Family Medicine*. 2018; 2(76):58—63. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2018.145471>
3. Faniev MV, Shevchenko NP, Kadyrov ZA. Modern strategies for managing infertile men with chronic bacterial prostatitis at the stage of pregravid preparation in the protocol of assisted reproductive technologies. *Andrology and Genital Surgery*. 2017; 18(3):44—53.
4. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Deutsches Aerzteblatt International*. 2017; 114(19):339—346. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0339
5. Marchiani S, Baccani I, Tamburrino L, et al. Effects of common Gram-negative pathogens causing male genitourinary-tract infections on human sperm functions. *Sci Rep*. 2021; 11:19177. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98710-5>
6. Burrello N, Salmeri M, Perdichizzi A, Bellanca S, Pettinato G, D'Agata R, et al. *Candida albicans* experimental infection: effects on human sperm motility, mitochondrial membrane potential and apoptosis. *Reprod Biomed Online*. 2009; 18:496—501. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60125-3
7. Roh J, Lim YS, Seo MY, Choi Y, Ryu JS. The secretory products of *Trichomonas vaginalis* decrease fertilizing capacity of mice sperm in vitro. *Asian journal of andrology*. 2015; 17(2):319—323. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.145070>
8. Solomon M, Henkel R. Semen culture and the assessment of genitourinary tract infections. *Indian Journal of Urology: Journal of the Urological Society of India*. 2017; 33(3):188—193. [https://doi.org/10.4103/iju.IJU\\_407\\_16](https://doi.org/10.4103/iju.IJU_407_16)

9. Blomgran R. Uropathogenic *Escherichia coli* triggers oxygen-dependent apoptosis in human neutrophils through the cooperative effect of type 1 fimbriae and Lipopolysaccharide. *Infection and Immunity*. 2004; 72(8):4570—4578. DOI: 10.1128/IAI.72.8.4570-4578.2004
10. Sukhikh GT, Bozhedomov VA. Male Infertility. *M. Eksmo*. 2009; 240p
11. Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J*. 2011; 5(5):306—15. DOI: 10.5489/cuaj.11211. PMID: 22031609; PMCID: PMC3202001.
12. Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(11):1209—1218. DOI: 10.1007/s40618-017-0684-0
13. Bullman S, Lucid A, Corcoran D, Sleator R D, Lucey B. Genomic investigation into strain heterogeneity and pathogenic potential of the emerging gastrointestinal pathogen *Campylobacter ureolyticus*. *PloS One*. 2013; 8(8):e71515. DOI: 10.1371/journal.pone.0071515
14. De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, Galli P, Manca N. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16(1):47—53. DOI: 10.3109/13625187.2010.533219
15. Kranjcic-Zec I, Dzamic A, Mitrovic S, Arsic-Arsenijevic V, Radonjic I. The role of parasites and fungi in secondary infertility. *Med Pregl*. 2004; 57:30—32. DOI: 10.2298/mpns0402030k
16. Jiang Y, Cui D, Du Y, et al. Association of anti-sperm antibodies with chronic prostatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2016; 118:85—91. DOI: 10.1016/j.jri.2016.09.004
17. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber kg, Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia*. 2008; 40(2):100—104. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00827.x
18. Zuleta-González MC, Zapata-Salazar ME, Guerrero-Hurtado LS, Puerta-Suárez J, Cardona-Maya WD. *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus agalactiae*: Passengers in the sperm travel. *Arch Esp Urol*. 2019; 72(9):939—947. PMID: 31697255



19. Le Foll N, Pont JC, Wolf JP, et al. Prostatitis and fertility: the biologist's point of view. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012; 40(9):490—493. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2012.07.028
20. Roh J, Lim Y S, Seo MY, Choi Y, Ryu JS. The secretory products of *Trichomonas vaginalis* decrease fertilizing capacity of mice sperm in vitro. *Asian journal of andrology*. 2015; 17(2):319—323. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.145070>
21. El-Shazly AM, El-Naggar HM, Soliman M, El-Negeri M, El-Nemr HE, et al. A study on Trichomoniasis vaginalis and female infertility. *J Egypt Soc Parasitol*. 2001; 31:545—53. PMID: 11478453
22. Skerk V, Schönwald S, Krhen I, Markovinovic L, Beus A, et al. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19:471—4. DOI: 10.1016/s0924-8579(02)00087-0
23. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia*. 2008; 40:72—75.
24. Roh J, Lim YS, Seo MY, Choi Y, Ryu JS. The secretory products of *Trichomonas vaginalis* decrease fertilizing capacity of mice sperm in vitro. *Asian journal of andrology*. 2015; 17(2):319—323. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.145070>
25. Fraczek M, Kurpisz M. Mechanisms of the harmful effects of bacterial semen infection on ejaculated human spermatozoa: potential inflammatory markers in semen. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2015; 53(3):201—217. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0019
26. Abusarah EA, Awwad ZM, Charvalos E, Shehabi AA. Molecular detection of potential sexually transmitted pathogens in semen and urine specimens of infertile and fertile males. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 77:283—286.
27. Al-Jebouri M, Mohamed A. A Study on Infertility of Males Infected with *Mycoplasma hominis* with Reference to Sperm Morphology. *Open Journal of Pathology*. 2021; 11:7-21. DOI: 10.4236/ojpathology.2021.111002.
28. Heidari Pebdeni P, Saffari F, Reza Mirshekari T, Ashourzadeh, Taheri Soodejani M, Ahmadrajabi R. Bacteriospermia and its association with seminal fluid parameters and infertility in infertile men, Kerman, Iran: A cross-sectional study. *International journal*

- of reproductive biomedicine. 2022; 20(3):202—212. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i3.10712>
- 29.Reichart M, Kahane I, Bartoov B. In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection. *Biol Reprod.* 2000; 63:1041—1048. DOI: 10.1095/biolreprod63.4.1041
- 30.Golshani M, Taheri S, Eslami G, Suleimani Rahbar AA, Fallah F, Goudarzi H. Genital tract infection in asymptomatic infertile men and its effect on semen quality. *Iranian Journal of Public Health.* 2006; 35(3):81—84.
- 31.Diemer T, Huwe HW, Michelmann F, Mayer HG. Schiefer Influence of autogenous leucocytes and *Escherichia coli* on sperm motility parameters in vitro. *Andrologia.* 2003; 35(2):100—105. DOI: 10.1046/j.1439-0272.2003.00523.
- 32.Ubeda J, Ausejo M, Raquel D, et al. Adverse effects of members of the Enterobacteriaceae family on boar sperm quality. *Theriogenology.* 2013; 80:1—8. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2013.05.022
- 33.Naber KG, Weidner W. Chronic prostatitis — an infectious disease? *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46:157—161. <https://doi.org/10.1093/jac/46.2.157>
- 34.Prabha V, Sandhu, Kaur S, Kaur K, Sarwal A, Mavuduru RS, Singh SK. Mechanism of sperm immobilization by *Escherichia coli*. *Advances in Urology.* 2010; 240268. <https://doi.org/10.1155/2010/240268>
- 35.Berkast M, Aydin S, Yilmaz Y, Cecen K, Bozkurt H. Sperm motility changes after coincubation with various uropathogenic microorganisms: an in vitro experimental study. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40: 383-389. DOI: 10.1007/s11255-007-9289-4.
- 36.Villegas J, Schulz M, Soto L, Sanchez R. Bacteria induce expression of apoptosis in human spermatozoa. *Apoptosis.* 2005; 10:105—110. DOI: 10.1007/s10495-005-6065-8
- 37.Kaur K, Kaur S, Rishi P, Singh SK, Prabha V. Evidence for the occurrence of receptor in sperm for spermagglutinating factor isolated from *Escherichia coli*. *Gynecological Endocrinology.* 2012; 34:207—209. <https://doi.org/10.1155/2013/548497>

38. Diemer T, Huwe P, Michelmann HW, Mayer F, Schiefer HG, Weidner W. Escherichia coli — induced changes in human sperm. Electron microscopy analysis. *Int J Androl.* 2000; 23:178—186. DOI: 10.1046/j.1365- 2605.2000.00224.
39. Kaur K, Prabha V. Sperm impairment by sperm agglutinating factor isolated from Escherichia coli: receptor specific interactions. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:548497. DOI: 10.1155/2013/548497.
40. Domes T, Lo KC, Grober ED, Mullen JB, Mazzulli T, Jarvi K. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril.* 2012; 97:1050—1055. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.124.
41. Sergerie M, Laforest G, Bujan L, Bissonnette F, Bleau G. Sperm DNA fragmentation: threshold value in male fertility. *Hum Reprod.* 2005; 20:3446—51. DOI: 10.1093/humrep/dei231
42. Gorga F, Galdiero M, Buommino E, Galdiero E. Porins and lipopolysaccharide induce apoptosis in human spermatozoa. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 2001; 8(1)206—208.
43. Pilatz A, et al. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. *Eur Urol.* 2014; 68:428—435. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.12.005>
44. Michel V, Pilatz A, Hedger M, Meinhardt A. Epididymitis: revelations at the convergence of clinical and basic sciences. *Asian J Androl.* 2015; 17:756—763. DOI: 10.4103/1008-682X.155770
45. Grande G, Vincenzoni F, Mancini F, Baroni S, Luca G, et al. Semen proteomics reveals the impact of Enterococcus faecalis on male fertility. *Protein Pept Lett.* 2018; 25:472—477. DOI: 10.2174/0929866525666180412161818
46. Mehta RH, Sridhar H, Vijay Kumar BR, Anand Kumar TC. High incidence of oligozoospermia and teratozoospermia in human semen infected with the aerobic bacterium Streptococcus faecalis. *RBM Online.* 2002; 5:17— 21. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61591

47. Moretti E, Capitani S, Figura N, Pammolli A, Federico mg, Giannerini V, Collodel G. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2009; 26(1):47—56. DOI: 10.1007/s10815-008-9283-5
48. Shankar N, Lockett CV, Baghdayan AS, Drachenberg C, Gilmore MS, Johnson DE. Role of *Enterococcus faecalis* surface protein Esp in the pathogenesis of ascending urinary tract infection. *Infect Immun*. 2001; 69:4366—4372. DOI: 10.1128/IAI.69.7.4366-4372.2001
49. Qiang H, Jiang MS, Lin JY, He WM. Influence of enterococci on human sperm membrane in vitro. *Asian J Androl*. 2007; 9:77—81. doi:10.1111/j.1745-7262.2007.0021.
50. Mazzoli S, Cai T, Addonisio P, Bechi A, Mondaini N, Bartoletti R. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *European urology*. 2010; 57(4): 708—714. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.05.015>
51. Motrich R D, Cuffini C, Oberti JP, Maccioni M, Rivero VE. Chlamydia trachomatis occurrence and its impact on sperm quality in chronic prostatitis patients. *The Journal of Infection*. 2006; 53(3):175—183. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.11.007>
52. Hosseinzadeh S, Brewis IA, Eley A, Pacey AA. Co-incubation of human spermatozoa with *Chlamydia trachomatis* serovar E causes premature sperm death. *Hum Reprod*. 2001; 16:293—299. DOI: 10.1093/humrep/16.2.293
53. Moazenchi M, Totonchi M, Salman Yazdi R, Hratian K, Mohseni Meybodi MA, Ahmadi Panah M, Chehrazi M, Mohseni Meybodi A. The impact of *Chlamydia trachomatis* infection on sperm parameters and male fertility: A comprehensive study. *International journal of STD & AIDS*. 2018; 29(5):466— 473. <https://doi.org/10.1177/0956462417735245>
54. Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med*. 2003; 49:2424—2430.
55. Idahl A, Boman J, Kumlin U, Olofsson J. Demonstration of *Chlamydia trachomatis* IgG antibodies in the male partner of the infertile couple is correlated with a reduced

- likelihood of achieving pregnancy. *Hum Reprod.* 2004; 19:1121—1126.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/deh155>
56. Mazzoli S, Cai T, Addonisio P, Bechi A, Mondaini N, et al. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *Eur Urol.* 2010; 57:708—714. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.05.015
57. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl.* 2011; 34 330—347. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01200.x
58. Pajovic B, Radojevic N, Vukovic M, Stjepcevic A. Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic Chlamydia and Ureaplasma-related pyospermia. *Andrologia.* 2013; 45:266—271. DOI: 10.1111/ and.12004
59. Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey AA. Semen quality of men with asymptomatic chlamydial infection. *Journal of Andrology.* 2004; 25(1):104—109.  
<https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02764.x>
60. Puerta Suarez J, Sanchez LR, Salazar FC, et al. Chlamydia trachomatis neither exerts deleterious effects on spermatozoa nor impairs male fertility. *Sci Rep.* 2017; 7:1126  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-01262-w>
61. Colín-Ferreira M, Flores-Merino M. Decrease in Sperm Quality due to Infection of Human Papilloma Virus and Chlamydia trachomatis. In (Ed.), *Genital Infections and Infertility.* IntechOpen. 2016. <https://doi.org/10.5772/63717>
62. Vigil P, Morales P, Tapia A, Riquelme R, Salgado AM. Chlamydia trachomatis infection in male partners of infertile couples: incidence and sperm function. *Andrologia.* 2002; 34:155—161. DOI: 10.1046/j.1439-0272.2002.00472.x
63. Eggert-Kruse W, Rohr G, Kunt B, Meyer A, Wondra J, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis in subfertile couples. *Fertil Steril.* 2003; 80:660—663.
64. De Barbeyrac B, Papaxanthos-Roche A, Mathieu C, Germain C, Brun JL, et al. Chlamydia trachomatis in subfertile couples undergoing an in vitro fertilization program: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 129:46—53. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.02.014

65. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, Hammami A. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis.* 2007; 8(7):129. DOI: 10.1186/1471-2334-7-129.
66. Motrich RD, Cuffi ni C, Oberti JP, Maccioni M, Rivero VE. Chlamydia trachomatis occurrence and its impact on sperm quality in chronic prostatitis patients. *J Infect.* 2006; 53:175—183. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.11.007
67. Sellami H, Znazen A, Sellami A, Mnif H, Louati N, Ben Zarrouk, Keskes L, Rebai T, Gdoura R, Hammami A. Molecular detection of Chlamydia trachomatis and other sexually transmitted bacteria in semen of male partners of infertile couples in Tunisia: the effect on semen parameters and spermatozoa apoptosis markers. *PloS One.* 2014; 9(7):e98903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098903>
68. Al-Mously N, Cross NA, Eley A, Pacey AA. Real-time polymerase chain reaction shows that density centrifugation does not always remove Chlamydia trachomatis from human semen. *Fertil Steril.* 2009; 92:1606—1615. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.128
69. Bondarenko VA, Goncharova OA, Minukhin AC, Skorniyakov EI. Functional status testes and thyroid gland in man with infertility in presence or absence of chlamydic infection. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology.* 2018; 2(64):15—20. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.4.2019.174817>
70. Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod.* 2008; 79(2):180—189.
71. Sellami H, Znazen A, Sellami A, Mnif H, Louati N, Ben Zarrouk S, Keskes L, Rebai T, Gdoura R, Hammami A. Molecular detection of Chlamydia trachomatis and other sexually transmitted bacteria in semen of male partners of infertile couples in Tunisia: the effect on semen parameters and spermatozoa apoptosis markers. *PloS One.* 2014; 9(7):e98903.
72. Weidner W, Floren E, Zimmermann O, Thiele D, Ludwig M. Chlamydial antibodies in semen: search for «silent» Chlamydial infections in asymptomatic andrological patients. *Infection.* 2016; 24:309—313.

73. Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey AA. Semen quality of men with asymptomatic Chlamydial infection. *J Androl.* 2004; 25:104—109.
74. Eley A, Hosseinzadeh S, Hakimi H, Geary I, Pacey AA. Apoptosis of ejaculated human sperm is induced by coincubation with *Chlamydia trachomatis* lipopolysaccharide. *Hum Reprod.* 2005; 20:2601—2607.
75. Satta A, Stivala A, Garozzo A, Morello A, Perdichizzi A, et al. Experimental *Chlamydia trachomatis* infection causes apoptosis in human sperm. *Hum Reprod.* 2006; 21:134—137.
76. Andrade-Rocha FT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urol Int.* 2003; 71(4):377—381.
77. Norner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women?—a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(11):1845—1851.
78. Andrade-Rocha FT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urol Int.* 2003; 71(4):377—381.
79. Salmeri M, Valenti D, La Vignera S, Bellanca S, Morello A, Toscano MA, Mastrojeni S, Calogero AE. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection in unselected infertile men. *J Chemother.* 2012; 24(2):81—86.
80. Lee JS, Kim KT, Lee HS, Yang KM, Seo JT, Choe JH. Concordance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in infertile couples: impact on semen parameters. *Urology.* 2013; 81(6):1219—1224.
81. Zhang QF, Zhang YJ, Wang S, et al. The effect of screening and treatment of *Ureaplasma urealyticum* infection on semen parameters in asymptomatic leukocytospermia: a case—control study. *BMC Urol.* 2020; 20:165. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00742-y>

- 82.Liu J, Wang Q, Ji X, Guo S, Dai Y, Zhang Z, Jia L, Shi Y, Tai S, Lee Y. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* infections, and semen quality in infertile and fertile men in China. *Urology*. 2014; 83(4):795—799.
- 83.Ochsendorf FR. Urethritis, sexually transmitted diseases and acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical andrology: under. ed. V.—B. Schilla, F. Komhair, T. Hargriva: trans. from English. YES. Bedretdinova, T.N. Garmanova; ed. O.I. Apolikhina, I.I. Abdullina. M. GEOTAR-Media*. 2011; 416—430.
- 84.Krause B. Infection of the accessory glands of the male sex. *Andrology*. 2008; 40:113—116.
- 85.Gorisyuk AF, Ivanov SA. Microfl ora in non-gonococcal urethritis. *Topical Issues of Dermatovenerology*. 1990; 25.
- 86.Skerk V, Schönwald S, Krhen I, Markovinovic L, Beus A, et al. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 19:471—474.
- 87.Long S, Kenworthy S. Round Cells in Diagnostic Semen Analysis: A Guide for laboratories and Clinicians. *British Journal of Biomedical Science*. 2022; 79, 10129. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2021.10129>
- 88.Dutta S, Sengupta P, Slama P, Roychoudhury S. Oxidative Stress, Testicular Inflammatory Pathways, and Male Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(18):10043. <https://doi.org/10.3390/ijms221810043>
- 89.Bondarenko GM, Nikitenko IN. Complex treatment of urogenital chlamydial and mycoplasma infections. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2010; 4(39):92—97.
- 90.Kondratyeva YuS, Neimark AI. Mixed urogenital infections: clinicotherapeutic approaches. *Journal of Dermatology and Venereology*. 2011; 4:112—116.
- 91.Ginocchio CC, Chapin K, Smith JS, Aslanzadeh J, Snook J, Hill CS, Gaydos CA. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the United States as determined by the Aptima *Trichomonas vaginalis* nucleic acid amplification assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012; 50(8):2601—2608. <https://doi.org/10.1128/JCM.00748-12>



92. Tenke PB, Kovacs B, Bjerklund TE, et al. European-Asian guidelines for the management of urethral catheter-associated infections and for the prevention of catheter-associated infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2008; 10(3):201—216. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.033
93. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. 2011; 83. DOI: 10.1093/cid/cir257
94. Skerk V, Schönwald S, Krhen I, Markovinovic L, Beus A, et al. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 19:471—474. DOI: 10.1016/s0924-8579(02)00087-0
95. Harvey HA, Porat N, Campbell CA, Jennings M, Gibson BW, Phillips NJ, Apicella MA, Blake MS. Gonococcal lipooligosaccharide is a ligand for the asialoglycoprotein receptor on human sperm. *Mol Microbiol*. 2000; 36:1059—1070. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01938
96. De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, Galli P, Manca N. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16(1):47—53.
97. Vorobiei Y, Skliar T, Zubareva I. Characteristics of the microbiota of the urethra of people with idiopathic arthritis. *Scientific Journal «ScienceRise: Biological Science»*. 2020; 1(22):4—9. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2019.191972>
98. Pace JL, et al. *Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy*. ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group. 2006; 495.
99. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU International*. 2000; 86(3):935—41. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00949.x
100. Kumon H. Management of biofilm infection in the urinary tract. *World J Surg*. 2000; 24(10):1193—1196.
101. Lagun LV, Atanasova YuV, Tapalsky DV. Formation of microbial biofilms in causative agents of acute and chronic pyelonephritis. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii and Immunobiologii*. 2013; 3:18—23. PMID: 24000589

102. Marushko YuV, Hyshchak TV. Biofilm formation in respiratory diseases. Influence of ambroxol on airway biofilms (literature review). *Zdorov'ye Rebenka*. 2016; 2(70):88—94. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.2.70.2016.73816>
103. Waters KM, Antiport MH, Murray BE, Danny GM. The role of *Enterococcus faecalis* GelE protease in determining cell chain length, pheromone supernatant levels and fibrin degradation and improperly composed surface proteins. *J Bacteriol*. 2003; 185:3613—3623.
104. Bourret A, Fauconnier A, Brun JL. Management of uncomplicated pelvic inflammatory disease. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012; 41(8):864—874.
105. Abramova SN, Lazareva GA, et al. Efficiency of immunomodulators in the treatment of chronic salpingo-oophoritis in the acute stage. *Systems Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2013; 12(4):972—975.
106. Mayadas T, Tsokos G, Tsuboi N, et al. Mechanisms of Immune Complex Mediated Neutrophil Recruitment and Tissue Injury. *Circulation*. 2009; 120:2012—2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771170
107. Blaskewicz CD, Pudney J, Anderson DJ. Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. *Biol Reprod*. 2011; 85(1):97—104. DOI: 10.1095/biolreprod.110.090423
108. Villemur R, Comeau Y, Dziel E. Initiation of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* 57RP correlates with emergence of hyperpilated and highly adherent phenotypic variants deficient in swimming, swarming, and twitching motilities. *Journal of Bacteriology*. 2001; 183(4):1195—1204. DOI: 10.1128/JB.183.4.1195—1204.2001
109. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Vignoli R. Detection of intracellular bacterial communities in a child with *Escherichia coli* recurrent urinary tract infections. *Pathogens and Disease*. 2013; 68(3):78—81. DOI: 10.1111/2049-632X.12047
110. Toledo-Arana A, Valle J, Solano C, et al. The enterococcal surface protein, Esp, is involved in *Enterococcus faecalis* biofilm formation. *Appl Environ Microbiol*. 2001; 67:4538—4545.

111. Hufnagel M, Koch S, Creti R, Baldassarri L, Huebner J. A putative sugar-binding transcriptional regulator in a novel gene Locus in *Enterococcus faecalis* contributes to production of biofilm and prolonged bacteremia in mice. *J Infect Dis.* 2004; 189:420—430. DOI: 10.1086/381150
112. Mohamed JA, Huang W, Nallapareddy SR, Teng F, Murray BE. Influence of origin of isolates, especially endocarditis isolates, and various genes on biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *Infect Immun.* 2004; 72:3658—3663.
113. Baud D, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17:1312—1322.
114. Rivers B, Steck TR. Viable but non-culturable uropathogenic bacteria are present in the mouse urinary tract following urinary tract infection and antibiotic therapy. *Urol Res.* 2001; 29(1):60—66.
115. Epstein SS, ed. *Uncultivated Microorganisms*. Berlin: Springer-Verlag; 2009.
116. Mulcahy LR, Burns JL, Lory S, Lewis K. Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains producing high levels of persister cells in patients with cystic fibrosis. *J Bacteriol.* 2010; 192(23):6191—6199.
117. Li L, Mendis N, Trigui H, Oliver JD, Faucher SP. The importance of the viable but nonculturable state in human bacterial pathogens. *Front Microbiol.* 2014; 5:258.
118. Trevors JT. Viable but non-culturable (VBNC) bacteria: Gene expression in planktonic and biofilm cells. *Journal of Microbiological Methods.* 2011; 86(2):266—273. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2011.04.018>
119. Li L, Mendis N, Trigui H, Oliver JD, Faucher SP. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology.* 2014; 5:258. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00258>
120. Pace JL, et al. *Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy* ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group. 2006;495.
121. López D, Vlamakis H, Kolter R. Biofilms. *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* 2010; 2(7):a000398. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000398>
122. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, Chakroun A, Sellemi A, Znazen A, et al. Assessment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*,

- Mycoplasma hominis*, and *Mycoplasma genitalium* in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. *J Androl.* 2008; 29:198—206.
123. Huang C, Zhu HL, Xu KR, Wang SY, Fan LQ, Zhu WB. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2015; 3:809—816.
124. Bozhedomov VA, Teodorovich OV. Epidemiology and causes of autoimmune infertility. *Urology.* 2005; 1:35—44.
125. Alyaev Y, Gazimiev M, Shestakova E, Alenov S. Antisperm antibodies and their role in the development of immunological infertility. *Doctor.* 2008; 7:29—30.
126. Alyaev YuG, Grigoryan VA, Chaly ME. Sexual and Reproductive Disorders in Men. *M Litter.* 2006; 188
127. Yeh WR, Acosta A, Seltman HJ, Doncel G. Impact of immunoglobulin isotype and sperm surface location of antisperm antibodies on fertilization in vitro in the human. *Fertil Steril.* 2015; 63:1287—1292. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57613-4.
128. Kamieniczna M, Kurpisz M. Immunobiologia nasienia. *Andrologia.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2010; 9:99—119.
129. Gavriilyuk A, Chopyak V, et al. The role of antisperm antibodies in the pathogenesis of immune-dependent male infertility. *Journal of Medical Aspects of Men's Health.* 2012; 2(4):52—59.
130. Oliveros SY, Sanchez LM, Noda MF, Curbelo AJ. Anticuerpos antiespermatozoides en parejas con infertilidad de causa no explicada. *Rev Cubana Endocrinol.* 2000; 11:11—17.
131. Rossato M, Galeazzi C, Ferigo M, Foresta C. Antisperm antibodies modify plasma membrane functional integrity and inhibit osmosensitive calcium influx in human sperm. *Hum Reprod.* 2004; 19:1816—1820.
132. Garcia PC, Eliana MR, Oduvaldo CMP. Antisperm antibodies in infertile men and their correlation with seminal parameters. *Reprod Med Biol.* 2007; 6:33—38. DOI: 10.1111/j.1447-0578.2007.00162.x.

133. Chu Y, Lin Y. Antisperm antibody in sperm surface, and clinical analysis of semen parameters in infertility male. *J Fam Plan.* 2004; 10:162—164.
134. Chao D. Discuss the seminal plasma antisperm antibody, and the association between semen parameters and sperm morphology. *Asia Pac Tradit Med.* 2011; 7:104—105.
135. Check JH, Aly J. *Immune Infertility.* Springer; Cham, Switzerland: Sperm antibodies and assisted reproduction. 2017; 223—234.
136. Rahimi A, Sepehri H, Pakravesh J, Bahar K. Quantification of C3 and C4 in Infertile Men with Antisperm Antibody in Their Seminal Plasma. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2011; 41(5):330—336. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1999.tb00446.x>
137. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, Armanini D. Genital tract infections and infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2008; 140;3—11.
138. Sandoval JS, Raburn D, Muasher S. Leukocytospermia: Overview of diagnosis, implications, and management of a controversial finding. *Middle East Fertility Society Journal.* 2013;18:129—134.
139. Sanocka-Maciejewska D, Ciupińska M, Kurpisz M. Bacterial infection and semen quality. *J Reprod Immunol.* 2005; 67:51—56. PMID: 16112738.
140. Aziz N, Agarwal A, Lewis-Jones I, Sharma RK, Thomas AJ Jr. Novel associations between specific sperm morphological defects and leukocytospermia. *Fertility and Sterility.* 2004; 82:621—627.
141. Djordjevic D, Lalic N, Vukovic I, Nale D, Micic S. Sperm quality and seminal biochemical parameters in infertile men with and without leukocytospermia. *Andrology.* 2018; 7(2167—0250):1000197.
142. Duan YG, Yu C F, Novak N, Bieber T, Zhu CH, Schuppe HC, Haidl G, Allam JP. Immunodeviation towards a Th 17 immune response associated with testicular damage in azoospermic men. *International Journal of Andrology.* 2011; 34:35.

143. Turner TT, Mammen T, Kavoussi P, Lysiak JJ, Costabile RA. Cytokine responses to *E. coli*-induced epididymitis in the rat: Blockade by vasectomy. *Urology*. 2011; 77(1507):9—14.
144. Eley A, Hosseinzadeh S, Hakimi H, Geary I, Pacey AA. Apoptosis of ejaculated human sperm is induced by co-incubation with *Chlamydia trachomatis* lipopolysaccharide. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2005; 20(9):2601—2607. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei082>
145. Sixt BS. Host cell death during infection with *Chlamydia*: a double-edged sword. *FEMS Microbiology Reviews*. 2021; 45(1):fuaa043. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa043>
146. Xiao Y, Zou H, Li J, Tong T, Li W, Wang W, Wang Z, Tao S. Impact of quorum sensing signaling molecules in gram-negative bacteria on host cells: current understanding and future perspectives. *Gut Microbes*. 2022; 14(1):2039048. DOI: 10.1080/19490976.2022.2039048
147. Ching JCY, Jones N, Ceponis PJM, Karmali MA, Sherman P. *Escherichia coli* induce apoptosis and cleavage of poly (ADP-Ribosa) polymerase via in vitro activation of caspases. *Infect Immunol*. 2002; 70:4669—4677.
148. Fronhoff s F, Fathy A, Novak N, Oltermann I, Bieber T, et al. High percentage of apoptotic spermatozoa in ejaculates from men with chronic genital tract inflammation. *Andrologia*. 2008; 40:329—34. DOI: 10.1111/j.1439- 0272.2008.00864.x.
149. Shang X-J, Huang Y-F, Xiong C-L, Xu J-P, Yin L, Wan C-C. *Ureaplasma urealyticum* infection and apoptosis of spermatogenic cells. *Asian J Androl*. 2019; 1:127—129.
150. Shen HM, Dai J, Chia SE, Lim A, Ong CN. Detection of apoptotic alterations in sperm in subfertile patients and their correlations with sperm quality. *Human Reproduction*. 2002; 17:1266—1273.
151. Weng S-L, Taylor SL, Morshedi M, Schuff ner A, Duran EH, Beebe S, Oehninger S. Caspase activity and apoptotic markers in ejaculated human sperm. *Molecular Human Reproduction*. 2002; 8(11):984—991.

152. He Y, Amer AO. Microbial modulation of host apoptosis and pyroptosis *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2014; 14: ISSN 2235-2988. DOI:10.3389/fcimb.2014.00083
153. Aitken RJ, De Iuliis GN. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 2010; 16(1):3—13.
154. González-Marín C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci*. 2012; 13(11):14026—14052.
155. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, et al. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by *Chlamydia trachomatis* and *mycoplasma*. *Fertil Steril*. 2008; 90:328—334. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.035
156. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl*. 2002; 23:25—43.
157. Paasch U, Grunewald S, Agarwal A, Glandera HJ. Activation pattern of caspases in human spermatozoa. *Fertil Steril*. 2004; 81:802—809.
158. Sakkas D, Moffatt O, Manicardi GC, Mariethoz E, Tarozzi N, Bizzaro D. Nature of DNA damage in ejaculated human spermatozoa and the possible involvement of apoptosis. *Biology of Reproduction*. 2002; 66(4):1061—1067.
159. Puerta Suarez S, Sanchez LR, Salazar FC, Saka A, Molina R, Tissera A, Rivero VE, Cardona Maya WD, Motrich RD. *Chlamydia trachomatis* neither exerts deleterious effects on spermatozoa nor impairs male fertility. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):1126. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01262-w>
160. Krause B. Infection of the accessory glands of the male sex. *Andrology*. 2008; 40:113—116.
161. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007; 22(6):1506–12. [PubMed: 17376819]

162. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982–2010: data from the National Survey of Family Growth. *National health statistics reports*. 2013;67:1–19.
163. Inhorn M, P P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21st century. *Human Reproductive Update*. 2015; 21(4):411–26.
164. Cousineau TMD, Alice D. Psychological impact of infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 21(2):293–308.
165. Ezeh A, Bankole A, Cleland J, García-Moreno C, Temmerman M, Ziraba AK. Burden of Reproductive Ill Health. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities*. Apr.2016 11:25.
166. Daar AS, Merali Z. Infertility and social suffering: the case of ART in developing countries. *Current practices and controversies in assisted reproduction*. 2002:15–21.
167. Quaas A, Dokras A. Diagnosis and Treatment of Unexplained Infertility. *Rev Obstet Gynecol*. 2008; 1(2):69–76. [PubMed: 18769664]
168. US Department of Health and Human Services. 2004 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National summary and Fertility Clinic Reports. 2006
169. Wiesenfeld, HC.; Cates, W, Jr. Sexually Transmitted Diseases and Infertility.. In: Holmes, KKSP.; Stamm, WE.; Piot, P.; Wasserheit, JN.; Corey, L.; Cohen, MS.; Watts, DH., editors. *Sexually Transmitted Diseases*. Vol. 4. McGraw Hill; 2008. p. 1511-29.
170. Khanum S, Ahmed J, Rahim M, Sultana N, Begum R. Evidence Based Diagnostic Approach to Tubal Factor Infertility. *BIRDEM Med J*. 2014; 4(1):33–7.
171. Ross JDC. Pelvic inflammatory disease. *Medicine*. 2014; 42(6):333–7.
172. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology: official publication of the National Venereology Council of Australia*. 1995; 8(4):219–22. [PubMed: 12291198]
173. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(1):37–43. [PubMed: 22678036]



174. Mårdh P, Weström L, von Mecklenburg C, Hammar E. Studies on ciliated epithelia of the human genital tract. I. Swelling of the cilia of Fallopian tube epithelium in organ cultures infected with *Mycoplasma hominis*. *Br J Vener Dis*. 1976; 52(1):52–7. [PubMed: 1260408]
175. Mårdh P, Weström L. Antibodies to *Mycoplasma hominis* in patients with genital infections and in healthy controls. *Br J Vener Dis*. 1970; 46(5):390–7. [PubMed: 5536333]
176. Farzand, JKaR. Prevalence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* among women with unexplained infertility, with and without vaginitis and cervicitis. *Afr J Microbiol Res*. 2011; 5(8):861–4.
177. Sweet RL. Colonization of the endometrium and fallopian tubes with *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Infect Dis J*. 1986; 5(6):S244–S6.
178. Baczynska A, Svenstrup HF, Fedder J, Birkelund S, Christiansen G. The use of enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Mycoplasma hominis* antibodies in infertile women serum samples. *Hum Reprod*. 2005; 20(5):1277–85. [PubMed: 15734761]
179. Tyagi P. Mycoplasmal antibodies as determined with an enzymelinked immunosorbent assay, in tubal factor infertility. *Ind J Med Sci*. 1999; 53(11):481.
180. Totten, PAT-RD.; Jensen, JS. Genital Mycoplasmas.. In: Holmes, KKSP.; Stamm, WE., editors. Sexually Transmitted Diseases. editor. Sexually Transmitted Diseases. Vol. 4. McGraw Hill; New York: 2008. p. 709-36.