Современные стратегии ведения инфертильных мужчин с хроническим бактериальным простатитом на этапе прегравидарной подготовки в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий

М.В. Фаниев¹, Н.П. Шевченко², З.А. Кадыров¹

¹Кафедра эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3;

²кафедра клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Контакты: Михаил Владимирович Фаниев faniev.mv@gmail.com

В работе представлены результаты анализа микробиологического пейзажа возбудителей хронического бактериального простатита у бесплодных мужчин на этапе прегравидарной подготовки в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и предложена основная стратегия антимикробной терапии хронического бактериального простатита у данной категории пациентов.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Детской городской больницы № 1 г. Краснодара в отделении ВРТ Центра репродуктивной и клеточной медицины в период с октября 2016 по март 2017 г. Всего было обследовано 257 мужчин с диагнозом «мужское бесплодие» с целью прегравидарной подготовки к протоколу ВРТ. У 108 пациентов, у которых в эякуляте выявлено наличие лейкоцитов, проведена микробиологическая и молекулярная диагностика.

Результаты. У 100 пациентов был получен рост 214 микроорганизмов. Процент высеваемости при наличии лейкоцитов в эякуляте составил 92,6 %. Приведено распределение спектра выделенных возбудителей. На основании полученных микробиологических данных предложена основная стратегия антимикробной терапии хронического бактериального простатита у бесплодных мужчин на этапе прегравидарной подготовки в программе ВРТ.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, мужское бесплодие, микробиологический пейзаж, антибиотикорезистентность, протоколы антимикробной терапии

DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-44-53

Modern strategies of infertile male's treatment with chronic bacterial prostatitis on the stage of preconception preparation in protocols of auxiliary reproductive technologies

M. V. Faniev¹, N. P. Shevchenko², Z. A. Kadyrov¹

¹Department of Endoscopic Urology, Faculty for Postgraduate Training of Health Workers, People Friendship University of Russia; Build. 3, 21 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Department of Clinical Pharmacology and Functional Diagnostic, Faculty of Postgraduate Training and Professional Retraining of Specialists, Cuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofan Sedina St., Krasnodar 350063, Russia

The article presents the results of microbiological examination of pathogenic agents causing chronic bacterial prostatitis in infertile men performed during their preparation for assisted reproductive technologies (ART) treatment. The authors developed the main strategy of antimicrobial therapy for such patients.

Materials and methods. The study was conducted in the Department of Assisted Reproductive Technologies at the Center for Reproductive and Cellular Medicine, Children's city hospital No. 1 in Krasnodar between October, 2016 and March, 2017. A total of 257 infertile men preparing for ART treatment were enrolled. In 108 patients with leukocyte presence in the ejaculate, microbiological and molecular diagnostics were performed.

Results. In 100 patients, 214 microorganisms were grown. The percentage of sowing with leucocytes in the ejaculate was 92.6 %. The distribution of the spectrum of isolated pathogens is presented. Basing on our results, we developed the main strategy of antimicrobial therapy of chronic bacterial prostatitis in infertile men during their preparation for ART treatment.

Key words: chronic bacterial prostatitis, male infertility, microbiological picture, antibiotic resistance, protocols of antibacterial therapy

Введение

Репродуктивные потери нации на сегодняшний день являются важной медико-социальной проблемой и определяют повышенный интерес многих исследователей к состоянию фертильного потенциала [1–5]. В России процент бесплодного брака достаточно высок и колеблется от 10 до 15 % всех супружеских пар [6–8]. По данным Американского общества репродуктивной медицины, в США этот показатель составляет 12 % населения фертильного возраста [5, 9]. Фактор мужского бесплодия набирает обороты. При проведении более детального обследования бесплодных супружеских пар после неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения выявляемость «мужской вины», по различным данным, достигает 45 % [10, 11]. Каждый год распространенность бесплодия у мужчин в мире увеличивается [12–14]. Так, по статистическим данным за 2012 г. абсолютное число инфертильных мужчин в России составило 37 668; в процентном соотношении их количество возросло с 2002 по 2012 г. на 67,7 % [6]. Наивысшая численность случаев мужского бесплодия была отмечена в Уральском федеральном округе России; в Южном федеральном округе данный показатель несколько ниже [6].

Таким образом, на сегодняшний день тщательное обследование инфертильных мужчин является неотъемлемой частью прегравидарного скрининга при подготовке пары к протоколу экстракорпорального оплодотворения с целью преодоления причин возможных неудач программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

К сожалению, до сих пор многие клиники пренебрегают обследованием мужчин, полагая, что отсутствие беременности в паре связано исключительно с заболеваниями женской репродуктивной системы [15, 16]. Как правило, врачи — гинекологи-репродуктологи из-за отсутствия в штате квалифицированных урологов-андрологов самостоятельно интерпретируют данные спермограммы и не всегда адекватно оценивают имеющиеся показатели. Многие специалисты рассчитывают на профессионализм своей команды эмбриологов, чьи возможности, к сожалению, не безграничны.

Мужской фактор бесплодия является большой междисциплинарной проблемой и включает множество патологических состояний не только половой системы, но и экстрагенитальной сферы [8, 9, 17–19]. Основные причины бесплодия у мужчин, как правило, разделяют на претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные [12, 20, 21].

Существует несколько классификаций мужского бесплодия, и большинство из них отражают отдельные факторы преобладающей патологии посиндромно (клиническая форма, локализация патологического процесса, характеристика аномальных вариантов спермы и т.д.) [18, 22]. Классификация И.Ф. Юнда (1990) объединяет

основные функции яичек (гормональную и спермообразующую) и характеризует этиологические факторы их нарушений. Также многими авторами принято выделять следующие критерии: первичный и вторичный; секреторный и экскреторный, аутоиммунный и идиопатический [11, 23]. Секреторный тип бесплодия характеризует влияние на ткань яичка различных неблагоприятных факторов, что приводит к нарушению функций яичка и сперматогенеза, угнетению эндокринной функции яичка [12, 14, 24]. В свою очередь, в основе экскреторной формы лежит обструкция семявыносящего тракта, а процесс сперматогенеза не нарушен [9].

Основные этиопатогенетические факторы мужского бесплодия представлены в табл. 1. Данные многоцентровых зарубежных и отечественных исследований о распространенности основных причин мужского бесплодия приведены в табл. 2.

Наибольшие сложности диагностики и лечения вызывает идиопатическая форма бесплодия, которая является своеобразной «мусорной корзиной инфертильности» и занимает, по данным отечественных и зарубежных исследователей, 1-е место в структуре мужского бесплодия. Следующей по распространенности причиной мужского бесплодия являются урогенитальные инфекции. При этом взаимосвязь между простатитом и бесплодием в целом остается недоказанной [11]. А вот роль *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamidia* — одних из основных возбудителей хронического бактериального простатита (ХБП) — в развитии аутоиммунного мужского бесплодия можно считать доказанной [7, 12, 28]. Кроме того, доказана молекулярная мимикрия между антигенами сперматозоидов и антигенами основных возбудителей ХБП, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. По мнению некоторых авторов, аутоиммунные реакции против сперматозоидов нехарактерны для ХБП, но способность некоторых организмов прикрепляться к мембране мужских гамет может обусловить образование антиспермальных антител [7]. Методом оценки является определение доли сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами. Тем не менее антиспермальные антитела могут встречаться и у фертильных мужчин, но их количество не должно превышать 50 % прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов [11, 29, 30].

Учитывая тот факт, что снижение мужской фертильности носит полиэтиологический характер, пациенты получают эмпирическую лекарственную терапию перед различными вариантами методик ВРТ, направленную на коррекцию возможных механизмов возникновения мужского бесплодия. Одним из эффективных подходов с точки зрения доказательной медицины является применение антимикробной терапии, которая проводится на разных этапах обследования мужчин с диагнозом бесплодия: на этапе оказания первичной

Таблица 1. Причины снижения мужской репродуктивной функции (адаптировано из [18])
Table 1. Causes of impaired reproductive function in men (adapted from [18])

Группы факторов риска Groups of risk factors	Этиопатогенетические формы Etiopathogenetic forms
Нарушения эякуляции Ejaculation disorders	<p>Анеякуляция Anejaculation</p> <p>Ретроградная эякуляция Retrograde ejaculation</p> <p>Сексуальная дисфункция Sexual dysfunction</p>
Воздействия окружающей среды Environmental factors	<p>Перегревание Overheating</p> <p>Психологические стрессы Psychological stress</p> <p>Вибрация Vibration</p> <p>Неионизирующее электромагнитное излучение (сверхвысокочастотное, мобильные телефоны) Non-ionizing electromagnetic radiation (microwave, mobile phones)</p> <p>Вредные привычки: курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, сидячий образ жизни, опиаты Pernicious habits: smoking, alcohol abuse, obesity, sedentary lifestyle, opiates</p> <p>Химическое загрязнение: Chemical pollution:</p> <ul style="list-style-type: none"> тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть); heavy metals (lead, cadmium, mercury); синтетические эстрогены (диэтилстильбэстрол, пероральные контрацептивы); synthetic estrogens (diethylstilbestrol, oral contraceptives); эфир гликолевой кислоты, входящие в состав лаков и красок (2-метоксиэтанол, 2-эток- сиэтанол); esters of glycolic acid in varnishes and paints (2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol); пестициды (дибромхлорпропан, этилендибромид); pesticides (dibromochloropropane, ethylenedibromide); растворители (дисульфид углерода); solvents (carbon disulphide); хлорорганические соединения (диоксины, полихлорированные бифенилы, бифураны) organochlorides (dioxins, polychlorinated biphenyls, bifurans) <p>Ятрогенные (вызванные различными методами лечения): Iatrogenic (caused by various methods of treatment):</p> <ul style="list-style-type: none"> химиотерапия (цитостатики); chemotherapy (cytotoxic agents); ионизирующее облучение; ionizing radiation; лекарственные средства (циметидин, сульфасалазин, спиронолактон, нитрофурантоин, фторированные хинолоны, колхицин); drugs (cimetidine, sulfasalazine, spironolactone, nitrofurantoin, fluorinated chinolones, and colchicine); экзогенные гормоны (кортикостероиды, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, анаболические стероиды, гестагены); exogenous hormones (corticosteroids, gonadotropin-releasing hormone agonists, anabolic steroids, and gestagens); антиандрогены (бикалутамид, финастерид и др.) antiandrogens (bicalutamide, finasteride, etc.) <p>Хирургические вмешательства (простатэктомия, вазорезекция, кисто- и гидроцелэктомия) Surgical interventions (prostatectomy, vasoresection, cystectomy, and hydrocelectomy)</p>
Приобретенные Acquired	<p>Тестикулярные травмы Testicular trauma</p> <p>Инфекции Infections</p> <p>Простатит Prostatitis</p> <p>Эпидидимит Epididymitis</p> <p>Орхит Orchitis</p> <p>Рак яичка Testicular cancer</p> <p>Системные заболевания (диабет, хроническая почечная недостаточность) Systemic diseases (diabetes mellitus, chronic renal failure)</p>

Продолжение таблицы 1.
Continuation of table 1.

Группы факторов риска Groups of risk factors	Этиопатогенетические формы Etiopathogenetic forms
	<p>Гипотиреоз Hypothyroidism Аутоиммунные реакции против сперматозоидов Autoimmune reactions against spermatozoa Злокачественные новообразования Malignant tumors Возраст (старше 40 лет) Age (over 40 years)</p>
Анатомические Anatomical	<p>Варикоцеле Varicocele Обструктивная азооспермия Obstructive azoospermia Недоразвитие семявыносящего протока Hypoplasia of the deferent duct Недостаточность придатка яичка Insufficiency of the epididymis</p>
Аномалии развития и строения Developmental and structural disorders	<p>Специфические генетические синдромы (синдром Клайнфельтера, муковисцидоз, микро- делеции Y-хромосомы, транслокации хромосом) Specific genetic syndromes (Klinefelter syndrome, cystic fibrosis, microdeletions in the Y chromosome, chromosomal translocations) Крипторхизм Cryptorchidism Недостаточность половых желез (гипергонадотропный гипогонадизм) Insufficiency of sexual glands (hypergonadotropic hypogonadism) Синдром клеток Сертоли Sertoli-cell-only syndrome Нарушение транспорта спермы (парез семявыносящих путей) Impaired sperm transport (paresis of the deferent duct)</p>
Нарушения качества спермы Poor sperm quality	<p>Гипосперматогенез («арест» сперматогенеза) Hypospermatogenesis (spermatogenesis arrest) Аномалии строения сперматозоидов Abnormal spermatozoa</p>
Гормональные Hormonal	<p>Гипогонадотропный гипогонадизм Hypogonadotropic hypogonadism Гиперпролактинемия Hyperprolactinemia Синдром нечувствительности к андрогенам Androgen insensitivity syndrome</p>
Идиопатические Idiopathic	<p>Полиморфизм генов и точечные мутации Gene polymorphism and point mutations</p>

специализированной медико-санитарной помощи — врачом-урологом в поликлинике или специализированных центрах репродукции, где производится отбор пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ, а также на этапе специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, когда непосредственно и проводятся ВРТ.

Согласно приказу Минздрава России № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях их применения» [31] мужчины и женщины проходят комплексное обследование на наличие урогенитальной инфекции при подготовке к программе ВРТ, в том числе микроскопию отделяемого

на аэробы, факультативные анаэробы, грибы рода *Candida*, трихомонады, микробиологическое исследование на микоплазму и уреоплазму. Приказ Минздрава России № 556н от 30.12.2012 «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий» [32] также регламентирует диагностический поиск в отношении возбудителей инфекций репродуктивной системы мужчин, но, к сожалению, в разделе фармакотерапии нет ни одного antimicrobial препарата. Поэтому, если следовать современным тенденциям в здравоохранении и опираться в работе на отечественную законодательную базу, не совсем ясно, как специалисту интерпретировать полученные

Таблица 2. Распространенность основных причин мужского бесплодия по данным многоцентровых исследований (адаптировано из [18]), %
Table 2. Prevalence of the main causes of male infertility according to multicenter studies (adapted from [18]), %

Причины бесплодия Infertility causes	ВОЗ, 2000 [25], n = 7053 WHO, 2000 [25], n = 7053	E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag (Eds.), 2010 [26], n = 12 945	В.А. Божедомов и соавт., 2004 [27], n = 2800 V.A. Bozhedomov et al., 2004 [27], n = 2800
Сексуальные дисфункции Sexual dysfunction	1,7	2,4	0,5
Урогенитальные инфекции Urogenital infections	6,6	9,3	32,0
Врожденные аномалии развития (гермафродитизм, крипторхизм и др.) Congenital malformation (hermaphroditism, cryptorchidism, etc.)	2,1	11,2	7,2
Действие неблагоприятных внешних факторов Negative effect of environmental factors	2,6	—	7,0
Варикоцеле Varicocele	12,3	14,8	27,4
Эндокринные нарушения Endocrine disorders	0,6	10,1	2,5
Иммунологический фактор Immunological infertility	3,1	3,9	17,5
Другие патологии Other disorders	3,0	8,5	5,0
Идиопатические нарушения Idiopathic disorders	75,1	30,0	38,0

Примечание. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.
Note. WHO — World Health Organization.

на этапе диагностики в прегравидарном периоде результаты и какую лечебную тактику избрать при получении положительных микробиологических тестов.

Для определения спектра возбудителей ХБП у бесплодных мужчин на этапе прегравидарной подготовки в программе ВРТ и разработки протоколов антимикробной терапии ХБП у данной категории пациентов мы провели собственное исследование.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Детской городской больницы № 1 г. Краснодара в отделении ВРТ Центра репродуктивной и клеточной медицины в период с октября 2016 по март 2017 г. Обследование проводилось в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения, приказом Минздрава России № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях их применения», приказом Минздрава России № 556н от 30.12.2012 «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных

технологий». Всего было обследовано 257 мужчин с диагнозом «мужское бесплодие» с целью верификации диагноза и оценки фертильности перед вступлением в протокол ВРТ. Средний возраст больных составил $35,4 \pm 6,1$ года. У 108 пациентов, у которых в эякуляте выявлено наличие лейкоцитов, проведена микробиологическая и молекулярная диагностика. Выполнялось бактериологическое исследование секрета предстательной железы с идентификацией микроорганизмов методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и определением чувствительности к основному спектру антибиотиков, в том числе грибов рода *Candida*, согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2014 г. [33] и молекулярная диагностика (ДНК/РНК) методом полимеразной цепной реакции соскоба из уретры на наличие инфекций, передающихся половым путем.

Результаты

У 100 пациентов был получен рост 214 микроорганизмов в диагностически значимом титре 10^4 колоние-

Таблица 3. Распределение спектра выделенных возбудителей
Table 3. Distribution of isolated pathogenic agents

Возбудитель Pathogenic agent	Количество штаммов Number of strains	
	n	%
Моноинфекция <i>Monoinfection</i>	30	30
В том числе:		
– грамположительная, Gram-positive,	24	80
– грамотрицательная Gram-negative	6	20
Два возбудителя <i>Two pathogenic agents</i>	38	38
В том числе:		
– два грамположительных, both gram-positive,	20	52,66
– два грамотрицательных, both gram-negative,	2	5,26
– грамположительный + грамотрица- тельный, gram-positive + gram-negative,	4	10,52
– грамположительный + грибы, gram-positive + fungi,	4	10,52
– грамположительный + <i>Mycoplasma</i> <i>hominis</i> , gram-positive + <i>Mycoplasma hominis</i> ,	4	10,52
– грамположительный + <i>Ureaplasma</i> sp., gram-positive + <i>Ureaplasma</i> sp.,	2	5,26
– <i>mycoplasma hominis</i> + <i>Ureaplasma</i> sp.	2	5,26
Три возбудителя <i>Three pathogenic agents</i>	20	20
В том числе:		
– два грамположительных + грам- отрицательный, two gram-positive + 1 gram-negative,	12	60
– три грамположительных, all 3 gram-positive,	2	10
– два грамположительных + <i>Ureaplasma</i> sp., two gram-positive + <i>Ureaplasma</i> sp.,	4	20
– два грамположительных + <i>Chlamydia trachomatis</i> two gram-positive + <i>Chlamydia trachomatis</i>	2	10
Четыре возбудителя <i>Four pathogenic agents</i>	12	12
В том числе:		
– два грамположительных + 2 грам- отрицательных, two gram-positive + 2 gram-negative,	3	25
– грамположительный + <i>Chlamydia</i> <i>trachomatis</i> + <i>Ureaplasma</i> sp. + <i>Mycoplasma hominis</i> , one gram-positive + <i>Chlamydia</i> <i>trachomatis</i> + <i>Ureaplasma</i> sp. + <i>Mycoplasma hominis</i> ,	2	16,7
– два грамположительных + <i>Ureaplasma</i> sp. + <i>Chlamydia</i> <i>trachomatis</i> , two gram-positive + <i>Ureaplasma</i> sp. + <i>Chlamydia trachomatis</i> ,	3	25
– три грамположительных + грам- отрицательный, three gram-positive + 1 gram-negative,	1	8,3
– три грамположительных + грибы three gram-positive + fungi	3	25

образующих единиц и выше. Процент высеваемости при наличии лейкоцитов в эякуляте составил 92,6 %. Моноинфекция была диагностирована у 30 (30 %) пациентов. Во всех остальных случаях было обнаружено от 2 до 4 микроорганизмов (табл. 3). Общий микробиологический пейзаж выделенных возбудителей представлен в табл. 4.

Таблица 4. Общий микробиологический пейзаж выделенных микроорганизмов
Table 4. General characteristics of isolated microorganisms

Микроорганизмы Microorganisms	Количество штаммов Number of strains	
	n	%
Грамположительные Gram-positive	146	68,2
Грамотрицательные Gram-negative	33	15,4
Грибы рода <i>Candida</i> <i>Candida</i> genus fungi	7	3,3
<i>Mycoplasma hominis</i>	8	3,7
<i>Ureaplasma</i> sp.	13	6,1
<i>Chlamydia trachomatis</i>	7	3,3

Среди грамположительных микроорганизмов самыми распространенными были *Enterococcus faecalis* – 58 штаммов (39,7 % всех выделенных грамположительных возбудителей), на 2-м месте были коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*) – 50 штаммов (34,2 %), далее шли стрептококки (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mitis*) – 32 штамма (21,9 %) и *Staphylococcus aureus* – 6 штаммов (4,1 %). Среди грамотрицательных возбудителей выделены энтеробактерии – 30 штаммов (90,9 %), в том числе *Escherichia coli* – 16, *Klebsiella* spp. – 8, *Morganella* spp. – 4, *Serratia* – 2, и неферментирующие бактерии *Acinetobacter* – 3 штамма.

Выделено 28 штаммов (13,1 %) инфекций, передающихся половым путем.

Ведущий возбудитель ХБП у инфертильных пациентов на этапе прегравидарной подготовки к протоколу ВРТ – фекальный энтерококк – был в 100 % случаев чувствителен к ампициллину и ванкомицину, в 79,3 % – к левофлоксацину. Цефалоспорины природно не активны в отношении энтерококка.

Среди коагулазонегативных стафилококков 72 % были метициллин-резистентными, а значит, нечувствительными к бета-лактамам антибиотикам (аминопенициллинам, цефалоспорином и карбопенемам), макролидам, сохраняя в 65,4 % случаев чувствительность к левофлоксацину, в 90 % – к клиндамицину и в 100 % случаев – к ванкомицину.

Таблица 5. Сравнительная характеристика антимикробных препаратов, активных в отношении фекального энтерококка
Table 5. Comparative analysis of antimicrobial agents active against faecal enterococci

Препарат Antimicrobial agent	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Ампициллин Ampicillin	Мощное действие в отношении энтерококков Highly active against enterococci Высокие концентрации в моче High concentrations in urine Безопасность в отношении влияния на сперматогенез Not harmful to spermatogenesis	Низкая биодоступность, применяется только парентерально Low bioavailability, parenteral use only Может вызвать неаллергическую сыпь Can cause non-allergic rash Низкая активность в отношении грамотрицательной флоры Low activity against gram-negative bacteria Не активен в отношении возбудителей ИППП No activity against pathogens that cause STIs
Ампициллин/сульбактам Ampicillin/sulbactam	Мощное действие в отношении энтерококков Highly active against enterococci Высокие концентрации в тканях и в моче High concentrations in tissues and urine Безопасность в отношении влияния на сперматогенез Not harmful to spermatogenesis Может применяться в ступенчатой терапии Can be used in step therapy Спектр активности расширен за счет влияния на грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы <i>Bacteroides fragilis</i> , а также пенициллин-резистентные стафилококки Has a broadened spectrum of antibacterial activity due to its effectiveness against gram-negative enterobacteria, <i>Bacteroides fragilis</i> , and penicillin-resistant staphylococci	Не активен в отношении возбудителей ИППП No activity against pathogens that cause STIs Резистентность грамотрицательных бактерий превышает допустимый для эмпирического назначения уровень 20 % Resistance of gram-negative bacteria exceeds the level of 20 % acceptable for administering empirical treatment
Эртапенем Ertapenem	Мощное действие в отношении энтерококков Highly active against enterococci Высокие концентрации в тканях и в моче High concentrations in tissues and urine Безопасность в отношении влияния на сперматогенез Not harmful to spermatogenesis Выраженная активность в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра Pronounced activity against gram-negative bacteria, including extended-spectrum beta-lactamase-producing species Возможность внутримышечного применения 1 раз в сутки Can be applied intramuscularly once a day	Не активен в отношении возбудителей ИППП No activity against pathogens that cause STIs Относительно высокая стоимость Relatively high cost Риск селекции панрезистентных штаммов энтеробактерий The risk of selection of panresistant enterobacterial strains
Левифлоксацин Levofloxacin	Высокие концентрации в ткани предстательной железы и в моче High concentrations in prostate tissue and urine Благоприятная фармакокинетика, позволяющая проводить ступенчатую терапию Favorable pharmacokinetics that enables step therapy Достаточная активность в отношении грамотрицательных бактерий, хламидий и микоплазм Sufficient activity to be effective against gram-negative bacteria, chlamydia, and mycoplasma species	Умеренная активность в отношении стафилококков и энтерококков Moderate activity against staphylococci and enterococci Отрицательное влияние на сперматогенез Has a negative effect on spermatogenesis
Макролиды Macrolides	Высокие тканевые концентрации High tissue concentrations Высокая активность в отношении возбудителей ИППП Highly active against pathogens that cause STIs Безопасность в отношении сперматогенеза Not harmful to spermatogenesis	Низкая активность в отношении типичных грамположительных и грамотрицательных возбудителей Low activity against typical gram-positive and gram-negative bacteria Невозможно применение в монотерапии, необходимы комбинации с бета-лактамами и фторхинолонами Can not be used in monotherapy, combinations with beta-lactams and fluoroquinolones are needed

Примечание. ИППП — инфекции, передающиеся половым путем.
Note. STIs — sexually transmitted infections.

Энтеробактерии в 85,7 % случаев были чувствительны к левофлоксацину и цефокситину, в 71,4 % — к амоксициллину/клавуланату и ампициллину/сульбактаму.

Все выделенные грибы рода *Candida* были чувствительны к флуконазолу.

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что спектр возбудителей ХБП у пациентов на этапе обследования перед подготовкой к протоколу ВРТ имеет свой «микробиологический портрет», что может быть объяснено длительными и неоднократными курсами антимикробной терапии на предшествующих этапах лечения мужского бесплодия, которая, к сожалению, очень часто в амбулаторной практике является основным методом лечения снижения фертильности у мужчин. Настораживает высокий процент выделения фекального энтерококка в моноинфекции и коинфекции с внутриклеточными возбудителями, грамотрицательными микробами и грибами. Род *Enterococcus* относится к факультативно-анаэробным аспорогенным хемоорганотрофным грамположительным бактериям. Эти бактерии — консорбенты кишечника теплокровных: человека, млекопитающих, птиц. Основное значение в патологии человека имеет вид *E. faecalis*. Он может быть причиной сепсиса, различных форм внутрибольничных инфекций, воспалительных заболеваний мочеполовых, респираторных, желчных, пищеварительных путей и органов, кожи и подкожной клетчатки, полостей глотки, рта, носа, носовых пазух, уха и др. Доказана роль энтерококков при патологических процессах в брюшной полости, мочевыводящих

путях, при эндокардитах, холециститах, панкреатитах и др. Сравнительная характеристика антимикробных препаратов по вышеуказанным критериям приведена в табл. 5.

Для эффективного ведения пациентов с ХБП в прегравидарной подготовке к программе ВРТ необходимо соблюдать стратегию рациональной антимикробной терапии, которая предусматривает в первую очередь назначение антибиотика, активного в отношении возбудителя. По нашим данным, антимикробная терапия должна быть направлена на эрадикацию фекального энтерококка в комбинации с грамотрицательными бактериями семейства энтеробактерий, другими грамположительными микроорганизмами — стафилококками, стрептококками, а также с инфекциями, передающимися половым путем. Кроме того, препараты должны хорошо проникать в ткань предстательной железы и не оказывать негативного влияния на сперматогенез.

Выводы

Таким образом, сегодня не существует идеального антибиотика для лечения ХБП у бесплодных мужчин на этапе прегравидарной подготовки к протоколу ВРТ. Стандарт оказания медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ, регламентируя диагностические мероприятия, направленные на выявление инфекции, никак не освещает антимикробную фармакотерапию. Врач — специалист по вопросам мужской infertility в случае выявления ХБП должен в выборе препарата руководствоваться данными бактериологического исследования и клинико-фармакологической характеристикой антибиотика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА / RECOMMENDED READING

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин (опыт клинической практики). М.: Литтерра, 2006. С. 188. [Alyayev Yu.G., Grigoryan V.A., Chaly M.E. Genital and reproductive impairments in men (experience in clinical practice). Moscow: Litterra, 2006. P. 188. (In Russ.)].
2. Архангельский В.Н. Рождаемость в современной России и ее возрастная модель: динамика и детерминация. В сб.: Демографическое развитие России: задачи демографической политики и усиления социальной поддержки населения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, 19–20 апреля 2011 г. М., 2011. [Arkhangel'skiy V.N. Fertility in modern Russia and its age model: dynamics and determination. In: Demographic development of Russia: the tasks of demographic policy and the strengthening of social support of the population. Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference on April 19–20, 2011. Moscow, 2011. (In Russ.)].
3. Величковский Б.Т. Жизнеспособность нации. Роль социального стресса и генетических процессов в популяции в развитии демографического кризиса и изменении состояния здоровья населения России. М., 2009. 176 с. [Velichkovskiy B.T. Viability of the nation. The role of social stress and genetic processes in the population in the development of the demographic crisis and the changing health status of the population of Russia. Moscow, 2009. 176 p. (In Russ.)].
4. Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А., Симаков В.В. Терапия идиопатической патоспермии. Эффективная фармакотерапия 2015;(18):24–30. [Dorofeev S.D., Efremov E.A., Simakov V.V. Treatment of idiopathic patospermia. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2015;(18):24–30. (In Russ.)].

5. Brahm S., Mehdi M., Landolsi H. et al. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology* 2011;78(4):792–6. DOI: 10.1016/j.urology.2011.05.049. PMID: 21813165.
6. Аполихин О.И., Сивков А.В. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология 2010;(1):3–11. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V. Analysis of uro-nephrologic morbidity in the Russia Federation according to official statistics. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2010;(1):3–11. (In Russ.)].
7. Божедомов В.А., Николаева М.А., Липатова Н.А. и др. Этиология аутоиммунного мужского бесплодия. Акушерство и гинекология 2013;(2):68–76. [Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Lipatova N.A. et al. Etiology of male autoimmune infertility. *Akusherstvo i ginekologiya* = Obstetrics and Gynecology 2013;(2):68–76. (In Russ.)].
8. Ефремов Е.А., Касатонova Е.В., Мельник Я.И. Подготовка мужчины к зачатию. Урология 2015;(3):97–104. [Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik Ya.I. Man preparation for conception. *Urologiya* = Urology 2015;(3):97–104. (In Russ.)].
9. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: пер. с англ. Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 551 с. [Andrology. Men's health and reproductive dysfunction: transl. from Engl. Ed. by E. Nishlag, G.M. Bere. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoe agentstvo, 2005. 551 p. (In Russ.)].
10. Костин А.А., Кульченко Н.Г., Алиев А.Р. Применение динамической орхисцинтиграфии в диагностике и лечении идиопатического мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2012;13(4):29–32. [Kostin A.A., Kul'chenko N.G., Aliyev A.R. Use of dynamic orchoscintigraphy in the diagnosis and treatment of idiopathic male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2012;13(4):29–32. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2012-4-29-32.
11. Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А. и др. Актуальные вопросы оказания помощи парам с мужским фактором бездетного брака: клинические и организационно-методические аспекты. Андрология и генитальная хирургия 2013;14(4):7–16. [Bozhedomov V.A., Rokhlikov I.M., Tret'yakov A.A. Topical problems of care rendered to childless couples with male factor infertility: clinical, organizational, and methodical aspects. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2013;14(4):7–16. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2013-4-7-16.
12. Божедомов В.А., Теодорович О.В. Эпидемиология и причины аутоиммунного мужского бесплодия. Урология 2005;(1):35–44. [Bozhedomov V.A., Teodorovich O.V. Epidemiology and causes of male autoimmune infertility. *Urologiya* = Urology 2005;(1):35–44. (In Russ.)].
13. Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Бабушкина Е.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(2):65–7. [Evdokimov V.V., Zhukov O.B., Babushkina E.V. Analysis of ejaculate parameters in different age groups. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2016;17(2):65–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-65-67.
14. Bouvattier C., Esterle L., Renoult-Pierre P. et al. Clinical outcome, hormonal status, gonadotrope axis, and testicular function in 219 adult men born with classic 21-hydroxylase deficiency. A French national survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2303–13. DOI: 10.1210/jc.2014-4124. PMID: 25822101.
15. Капто А.А., Жуков О.Б. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2016;17(2):10–9. [Kapto A.A., Zhukov O.B. Varicose veins in the male small pelvis (a review of literature). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2016;17(2):10–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-10-19.
16. Виноградов И.В., Виноградова Л.М., Базанов П.А., Юткин Е.В. Лечение мужского бесплодия, обусловленного высокой степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Проблемы репродуктологии 2014;(3):67–72. [Vinogradov I.V., Vinogradova L.M., Bazanov P.A., Yutkin E.V. Treatment of male infertility associated with a high degree of sperm DNA fragmentation. *Problemy reproduktologii* = Problems of Reproductology 2014;(3):67–72. (In Russ.)].
17. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Чалый М.Е. и др. Бесплодие и патозооспермия после оперативного лечения варикоцеле. Фарматека 2013;(3):35–7. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Chaly M.E. et al. Infertility and pathozoospermia after surgical treatment of varicocele. *Farmateka* = Pharmateca 2013;(3):35–7. (In Russ.)].
18. Божедомов В.А. Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам. Вестник урологии 2015;(1):24–34. [Bozhedomov V.A. Andrologic aspects in helping childless couples. *Vestnik urologii* = Bulletin of Urology 2015;(1):24–34. (In Russ.)].
19. Божедомов В.А. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты. Урология 2015;(1):70–8. [Bozhedomov V.A. Reproductive function in men with chronic prostatitis: clinical and microbiological aspects. *Urologiya* = Urology 2015;(1):70–8. (In Russ.)].
20. Лопаткин Н.А. Клиническая и экспериментальная морфология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 975–986. [Lopatkin N.A. Clinical and experimental morphology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. P. 975–986. (In Russ.)].
21. Никитин Д.М., Ракевич М.В. Этиопатогенетическая роль метаболического синдрома в развитии мужского бесплодия (обзор литературы). Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2015;(4):93–103. [Nikitin D.M., Rakevich M.V. Etiopathogenetic role of metabolic syndrome in the development of male infertility (literature review). *Reproduktivnoe zdorovye. Vostochnaya Evropa* = Reproductive Health. Eastern Europe 2015;(4):93–103. (In Russ.)].
22. Кульченко Н.Г., Демьяшкин Г.А. Морфологические изменения в ткани яичка при бесплодии. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(3):38–42. [Kul'chenko N.G., Demyashkin G.A. Morphological changes in testicular tissue in infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2016;17(3):38–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-38-42.
23. Berookhim B., Leader B., Copperman A. Characterization of a novel marker of oxidative stress in men from 774 infertile couples. *Fertil Steril* 2011;96(3 Suppl):S165.
24. Trabado S., Lamothe S., Maione L. et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome as models for studying hormonal regulation of human testicular endocrine functions. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014;75(2):79–87. DOI: 10.1016/j.ando.2014.04.011. PMID: 24815726.
25. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. № 91.
26. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd edn. Ed. by

- E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Heidelberg: Springer, 2010. P. 629.
27. Божедомов В.А., Теодорович О.В., Сухих Г.Т. Клиническая эпидемиология мужского бесплодия. В сб.: Всероссийская конференция «Мужское здоровье». Материалы конференции. М., 2003. С. 12–13. [Bozhedomov V.A., Teodorovich O.V., Sukhikh G.T. Clinical epidemiology of male infertility. In: All-Russian Conference “Men’s Health”. Conference materials. Moscow, 2003. P. 12–13. (In Russ.)].
28. Пичугова С.В. Роль иммунологических, гормонально-метаболических, инфекционных и генетических факторов в развитии астенозооспермии у мужчин с бесплодием. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2014. 24 с. [Pichugova S.V. The role of immunological, hormonal, metabolic, infectious, and genetic factors in the development of asthenozoospermia in infertile men. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Yekaterinburg, 2014. 24 p. (In Russ.)].
29. Schramm P., Schopf R.E., Wildfeuer A. Josamycin concentration in human ejaculate and its influence on sperm motility – a contribution to antibiotic therapy in andrological patients. *Andrologia* 1998;20(6):521–5. PMID: 3228216.
30. Amniattalab A., Razi M. Effect of phosalone on testicular tissue and *in vitro* fertilizing potential. *Int J Fertil Steril* 2015;9(1):93–106. PMID: 25918597.
31. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Order of the Ministry of Health of Russia of August 30, 2012 No. 107n “On the use of assisted reproductive technologies, contraindications and limitations to their use”. (In Russ.)].
32. Приказ Минздрава России от 30.12.2012 № 556н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий». [Order of the Ministry of Health of Russia of December 30, 2012 No. 556n “On approval of the standard of medical care for infertility with the use of assisted reproductive technologies”. (In Russ.)].
33. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. XVI Международный конгресс по антимикробной химиотерапии МАКМАХ/ESCMID. М., 2014. С. 144–145. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Clinical recommendations. XVI International Congress on Antimicrobial Chemotherapy IACMAC/ESCMID. Moscow, 2014. P. 144–145. (In Russ.)].