

Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

С.И. Гамидов^{1,2}, Р.И. Овчинников^{1,2}, А.Ю. Попова^{1,2}, Н.П. Наумов¹, Н.Г. Гасанов¹

¹Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Никита Петрович Наумов naumov_niki@mail.ru

Данный обзор литературы посвящен важнейшей медико-социальной проблеме современной медицины — влиянию роли мужского бесплодия на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). На сегодняшний день в диагностике и лечении мужского бесплодия можно обозначить целый ряд проблем: отсутствие стандартных тестов для оценки фертильности, неполное знание патофизиологии мужского бесплодия, нехватку специалистов в области андрологии, а также недостаток необходимых технических ресурсов; в этот список можно добавить отсутствие проверенных методов фармакотерапии. По сравнению с успехами в выявлении и лечении женского бесплодия диагностика и терапия мужского, особенно идиопатического, по-прежнему остается малоэффективной и носит в основном эмпирический характер. Достаточно сложно выявить, при каких показателях спермограммы встречаются наиболее часто неудачи программы ВРТ, сопоставить данные неудач ВРТ с показателями патозооспермии и выявить закономерности, а также оценить здоровье детей, зачатых с помощью этой программы. В настоящее время не для всех патологических механизмов нарушений фертильности у мужчин разработаны корректные диагностические тесты, это значительно снижает прогностическую ценность спермограммы и делает вопрос оценки нарушений характера спермограммы и их влияния на эффективность ВРТ чрезвычайно актуальным. В данном обзоре речь пойдет о развитии и эффективности ВРТ в мире и России, о влиянии неблагоприятных факторов образа жизни на фертильность при лечении бесплодной пары, о значении мужских факторов бесплодия и зависимости влияния показателей спермограммы как на исходы, так и на отдаленные результаты ВРТ.

Ключевые слова: мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, спермограмма

DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-28-36

Role of male infertility in assisted reproductive technology programs (a literature review)

S.I. Gamidov^{1,2}, R.I. Ovchinnikov^{1,2}, A.Yu. Popova^{1,2}, N.P. Naumov¹, N.G. Gasanov¹

¹Department of Andrology and Urology, V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4, Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

The literature review is devoted to the most important medical and social problem of modern medicine — the male infertility. Nowadays the assessment and treatment of male infertility can identify a number of problems: the lack of standard tests for assessing fertility, incomplete knowledge of the pathophysiology of infertility, a shortage of specialists in the field of andrology and male infertility, as well as a lack of necessary technical resources. The lack of proven methods of pharmacotherapy can be added to this list. In comparison with the successes in the detection and treatment of female infertility, the diagnosis and therapy of male, especially idiopathic, remain ineffective and are largely empirical in nature. It is difficult to identify at what rates of spermogram the most frequent failures of the ART program occur, to compare the indicators of failures of ART with the parameters of pathozoospermia to reveal the regularity. Not all pathological mechanisms of fertility disorders in men have developed correct diagnostic tests at the present time, this significantly reduces the prognostic value of the spermogram and makes the question of assessing the disturbances in the character of the spermogram and its effect on the effectiveness of ART procedures extremely topical. There will be discussed the development and effectiveness of ART in the world and in Russia, the role of unfavorable lifestyle factors in infertile couples, the role of male infertility factors and the dependence of the effects of spermogram indices on the results of ART.

Key words: male infertility, assisted reproductive technologies, spermogram



Введение

Бесплодие определяется как неспособность достижения беременности после года регулярных половых актов без применения методов контрацепции [1]. На данный момент оно является важной медико-социальной проблемой, последствия которой для бесплодных семей и общества в целом лежат далеко за пределами медицины [2]. Несмотря на то, что бесплодие не приводит к ограничению физической активности, не влияет на продолжительность жизни и не вызывает болевого синдрома, оно оказывает крайне негативное влияние на психологическое и социальное благополучие семейных пар [3]. Подавляющее большинство бесплодных супружеских пар страдают от психологического стресса [4].

Согласно статистике, 50 % случаев бесплодия связаны с мужским фактором и 30–40 % из них являются идиопатическими [5]. Основными причинами, вызывающими мужское бесплодие, являются: урогенитальные инфекции, генетические нарушения, крипторхизм, варикоцеле, гипогонадизм, эякуляторные нарушения, общие и системные заболевания, иммунологические факторы, идиопатическое бесплодие и др. [6].

Несмотря на актуальность данной проблемы, в диагностике и лечении мужского бесплодия можно обозначить целый ряд проблем: отсутствие стандартных тестов для оценки фертильности, неполное знание патофизиологии мужского бесплодия, нехватку квалифицированных специалистов в области андрологии, а также недостаток необходимых технических ресурсов. В этот список можно добавить недостаточную доказательную базу в отношении эффективности методов фармакотерапии субфертильности [3]. В связи с чем применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является одним из основных методов лечения мужского бесплодия.

Процедурой 1-й линии среди ВРТ при мужском бесплодии в ряде случаев можно рассматривать внутриматочную инсеминацию (ВМИ). Этот метод применим тогда, когда партнерша имеет нормальный статус фертильности, а партнер — не менее 1×10^6 подвижных сперматозоидов в восстановленной после подготовки сперме. Если беременность не наступает после 3–6 циклов ВМИ, то может быть предложено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). В случае, когда прогрессивно подвижных сперматозоидов менее $0,5 \times 10^6$ либо сперматозоиды извлекаются из яичка или его придатка хирургическим путем, выполняется интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов [7].

Вспомогательные репродуктивные технологии

Исторический аспект. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий в мире и в России. Основными современными методами ЭКО являются британские ученые — биолог-эмбриолог Р. Эдвардс

и акушер-гинеколог П. Стептоу, которые в 1978 г. впервые успешно провели процедуру ЭКО у пациентки Лесли Браун с абсолютным трубным фактором бесплодия, в результате которой у нее родилась дочь Луиза [8].

Данное событие стало революционным в мире медицины, но ему предшествовали годы напряженной работы. Долгожданный результат пришел только после 600 неудачных попыток переноса эмбрионов, которые проводились на женщинах-добровольцах в естественных (нестимулированных) циклах. Имя Луизы Браун для гинекологов всего мира является знаковым, а в 2004 г. она родила своего первого ребенка, который был зачат естественным путем. Рождение Луизы вызвало широкий общественный интерес к ВРТ, который остается высоким и по сей день [9]. Когда в 1986 г. ввели систему учета ВРТ, уже 752 пациента прошли процедуру ЭКО. В 1991 г. таких пациентов стало уже 10 тыс., а в 2011 г. их число выросло до 269 654 [4]. В 1985 г. родился 1-й ребенок с помощью переноса гамет в маточные трубы (Gamete Intrafallopian Tube Transfer, GIFT-технология), в 1989 г. впервые успешно применена технология криоконсервации эмбриона, а в 1994 г. на свет появился 1-й ребенок, зачатый с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКЦИ — IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI). В 2001 г. родился ребенок в результате искусственного оплодотворения после криоконсервации зрелых ооцитов. Таким образом, за 20 лет существования ВРТ в этой области наблюдался значимый прогресс [10].

В России (СССР) первый ребенок (девочка), зачатый с помощью проведенной в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России процедуры ЭКО, появился на свет в феврале 1986 г. В 1987 г. была одобрена программа искусственной инсеминации спермой донора, с 1994 г. разрешены ЭКО и перенос замороженных эмбрионов, к 2003 г. в число новых программ введены инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита, донорство спермы и яйцеклеток, а также суррогатное материнство. В 2007 г. к ним добавились метод криоконсервации половых клеток, использование половых клеток умершего, внутриутробная редукция эмбрионов, экстракорпоральное созревание эмбриона и терапевтическое клонирование.

На сегодняшний день самый высокий уровень практического применения ВРТ отмечается в Дании (1251 цикл на 100 тыс. женщин в год), Финляндии (1080) и Австралии (954), а самый низкий — в США (237), Новой Зеландии (328) и Великобритании (396). Интенсивному развитию технологий ВРТ в России мешают дороговизна процедур и серьезные временные затраты. Как следствие, есть разница в возрастной структуре россиян, прошедших ЭКО и зачатых естественным путем: 75–80 % естественных родов приходится на женщин,



не достигших 30 лет, а 55–60 % ВРТ-рождаемости — на пациенток старше 35 лет. Количественный вклад ВРТ в общую структуру рождаемости в России на 2006 г. составлял 0,387 % против 0,051 % в 1997 г., что говорит о небольшой тенденции к увеличению [11].

Несмотря на то, что ВРТ применяется 40 лет, эффективность этого метода в популяции не превышает 34 % [12].

Эффективность и отдаленные результаты применения вспомогательных репродукционных технологий в России, США, странах Европы и Азии. Согласно данным Европейской ассоциации репродуктологов на 2010 г., в Европе проведено более 290 тыс. циклов ВРТ, в США — более 110 тыс. В России их насчитывается около 10 тыс. в год. При этом эффективность ВРТ (число живорожденных детей в соотношении с количеством перенесенных эмбрионов) не превышает в среднем 25,5 % [13].

Эффективность ВРТ зависит от страны, в которой ее проводят [14]. Например, в Южной Корее за год выполнено 30 410 циклов ВРТ с получением ооцитов, из которых 27 683 были успешно оплодотворены. В 8826 циклах переноса свежего эмбриона по данным ультразвукового исследования подтверждена клиническая беременность. Частота наступления беременности при переносе эмбриона и использовании метода стимуляции яичников составила 33,2 и 30,6 % соответственно. Чаще всего количество перенесенных эмбрионов в процедурах переноса замороженных эмбрионов составляло 3 (38,1 %), затем 2 (34,7 %) и 1 (14,3 %). Хотя общие клинические показатели беременности оказались ниже зарегистрированных в предыдущем году (31,1 % против 35,4 %), в целом эффективность цикла выросла (33,2 % против 32,9 %) [15].

Сегодня известно влияние качества сперматозоидов на исходы ВРТ, но, к сожалению, исследований в данном направлении недостаточно. В. Lusk и соавт. в 2015 г. показали, что на эффективность ВРТ влияет причина обращения за медицинской помощью, и конкретные диагнозы оказывают разное воздействие на исход родов. Исследование, проведенное авторами в штате Массачусетс с 2004 по 2008 г., было посвящено оценке возможных рисков после процедуры ВРТ в зависимости от первичного диагноза бесплодия (мужской фактор, эндометриоз, нарушение овуляции, снижение овариального резерва яичников, непроходимость маточных труб, патология матки, идиопатическое бесплодие и др.). В результате анализа 7354 беременностей выявлено, что во всех исследуемых группах риски рождения ребенка с низкой массой тела, развития синдрома задержки развития плода, малого и большого гестационного возраста были примерно одинаковыми. Зато существенно отличались риски:

— гестационного сахарного диабета: СОШ (скорректированное отношение шансов) 1,8; 95 % ДИ (доверительный интервал) 1,35–1,41,

— недоношенности (СОШ 1,36; 95 % ДИ 1,08–1,71),

— уровня дородовой госпитализации (СОШ 1,67; 95 % ДИ 1,66–2,68),

— процента первичного кесарева сечения (СОШ 1,96; 95 % ДИ 1,15–3,36) [16].

В настоящее время наиболее популярными методами ВРТ являются ЭКО и/или ИКСИ. Последний считается хорошей альтернативой ЭКО в случае, когда причина бесплодия пары — мужской фактор. В исследовании М. Eftekhar и соавт. в 2012 г. проведена сравнительная оценка этих 2 методов в случаях, когда бесплодие возникает не по причине мужского фактора. Полученные результаты показали, что в группе ЭКО доля случаев оплодотворения и имплантации значительно выше (66,22 и 16,67 % соответственно), чем в группе ИКСИ (57,46 и 11,17 % соответственно), а химические и клинические показатели беременности выше в группе ЭКО по сравнению с ИКСИ (42,9 и 27,3 % против 35,7 и 21,5 % соответственно). Авторы сделали вывод, что использование метода ИКСИ не улучшило показателей оплодотворения, имплантации и клинические показатели беременности, и данный метод не рекомендовали в случаях, когда причиной бесплодия является женский фактор [17].

В исследовании А. Souza Setti и соавт. (2010) сравнивались исходы родов у женщин, зачавших с помощью ИКСИ и ИМСИ (интрацитоплазматическая морфологически выбранная инъекция сперматозоида — Intracytoplasmic Morphologically-Selected Sperm Injection, IMSI). Метаанализ результатов показал отсутствие существенной разницы в частоте оплодотворения между группами ИКСИ и ИМСИ. Значительно лучшая приживаемость имплантируемого материала (отношение шансов (ОШ) 2,72; 95 % ДИ 1,5–4,95) и более высокая частота наступления беременности (ОШ 3,12; 95 % ДИ 1,55–6,26) наблюдались в циклах ИМСИ. Кроме того, серьезно снизился показатель прерывания беременности (ОШ 0,42; 95 % ДИ 0,23–0,78) в циклах ИМСИ по сравнению с ИКСИ. Сводные данные по циклам ИМСИ демонстрируют статистически значимое улучшение показателей имплантации и беременности и снижение показателей выкидышей [18].

Считается, что процедура ИМСИ после нескольких неудачных попыток ИКСИ может привести к положительному результату. Попытка проанализировать результаты этих процедур в зависимости от параметров спермы была предпринята R.D. Leandri и соавт. (2013). В проспективном рандомизированном исследовании они выявили, что ИМСИ не дает существенного улучшения клинических исходов по сравнению с ИКСИ: процент имплантации (24 % против 23 %), клинической беременности (31 % против 33 %), частота рождения живого ребенка (27 % против 30 %) были сопоставимы. Кроме того, результаты ИМСИ приближались



к результатам ИКСИ независимо от степени фрагментации ДНК сперматозоидов, ядерной незрелости и морфологии [19].

Вспомогательные репродуктивные технологии при мужском бесплодии

Зависимость эффективности вспомогательных репродуктивных технологий от факторов риска. Исследования показывают, что образ жизни — физическая активность, индекс массы тела (ИМТ), рацион питания, курение, а также заболевания различной этиологии являются факторами, которые влияют на результаты ВРТ у бесплодных пар [20]. Как результат, считается, что ИМТ оказывает большое влияние на исход цикла ВРТ. Но в работе А.М. Н. Koning и соавт. (2012) ставился под сомнение факт столь значимого влияния ИМТ: в обзоре литературы ни в одном из 14 отобранных ими исследований не выявлена значимая связь между изучаемыми результатами исходов ВРТ и ИМТ [21].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что показатели спермограммы ухудшаются с увеличением отцовского возраста. Однако нет существенных доказательств того, что это ухудшение негативно влияет на репродуктивные исходы ВРТ [22]. Некоторые авторы считают, что мужской возраст не влияет на результаты ВРТ, а выявленное в некоторых исследованиях отрицательное воздействие является отражением негативного влияния женского возраста (У. Кумтере и соавт. [23], J.E. Stern и соавт. [24]). Но согласно публикации авторов из Университета Монпелье (Франция), которые с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2015 г. провели исследование 859 циклов ЭКО и 1632 цикла ИКСИ, отцовский возраст имел отрицательный эффект. Хотя трудно устранить предвзятость, связанную с возрастом женщины, показатель беременности был снижен в ЭКО и ИКСИ у мужчин старше 51 года и женщин старше 37 лет [25].

Исследователи отмечали также, что объем спермы, ее кислотность, концентрация сперматозоидов, их жизнеспособность, а также содержание в семенной плазме цинка, меди и супероксиддисмутазы были гораздо ниже у курящих, чем у некурящих ($p < 0,01$), и показали отрицательную корреляцию с интенсивностью и длительностью курения ($p < 0,01$). Таким образом, и курение может уменьшить шансы на положительный исход процедур ВРТ [26]. В противоположность этому мнению другие исследователи не смогли установить взаимосвязи между курением и ухудшением параметров спермограммы [27].

Сегодня можно с большой степенью очевидности говорить о негативном влиянии курения на фертильность как мужчин, так и женщин и, как следствие, на результаты ВРТ [28].

Влияние количества и частоты употребления алкоголя на параметры спермограммы и результаты ВРТ

исследовалось на протяжении почти всей истории. Так, в 1998 г. Т.К. Jensen и соавт. при исследовании 430 пар со средним еженедельным употреблением 9,5 стандартной дозы алкоголя мужчиной не обнаружили дозозависимого эффекта на фертильность [29]. В то же время в другом исследовании мужчины, принимавшие алкоголь в среднесуточной дозе от 80 до 160 г, при аутопсии имели серьезные нарушения сперматогенеза: 54 % — частичную или полную остановку сперматогенеза, а 9 % — «синдром клеток Сертоли». При этом среди мужчин, потреблявших менее 59 г алкоголя в день, продемонстрирован нормальный сперматогенез в 66 % случаев, и только у остальных 34 % имелась частичная остановка сперматогенеза [30].

Обзор литературы по исследованию вступивших в программу ВРТ 2908 пар показал, что при анализе выявлено снижение показателей беременности и результатов оплодотворения для пар, которые употребляли алкоголь до или во время ВРТ. Это говорит о том, что парам, получающим ЭКО, следует рекомендовать воздерживаться от алкоголя до и во время проведения процедур [31].

Варикоцеле — еще один из факторов, неблагоприятно влияющих на фертильность. Результаты исследований показывают, что у больных, перенесших варикоцелэктомию, количество сперматозоидов, полученных при TESE (testicular sperm extraction — экстракция сперматозоидов из ткани яичка), увеличилось, а частота наступления клинической беременности в парах после ЭКО/ИКСИ составила 18,9 % против 13,6 % без предшествующей варикоцелэктомии, что указывает на то, что варикоцелэктомия у пациентов с клиническим варикоцеле до ИКСИ связана с улучшением исходов беременности [32]. Также варикоцелэктомия снижает фрагментацию ДНК сперматозоидов, тем самым повышая эффективность ВРТ [33].

У мужчин с односторонним крипторхизмом наступление отцовства не зависит от возраста, предоперационной локализации яичка и его размеров [34]. Тем не менее наличие в анамнезе одностороннего крипторхизма может приводить к снижению фертильности и увеличению времени до наступления беременности у партнерши. При двустороннем крипторхизме олигозооспермия наблюдается в 31 % случаев, азооспермия — в 42 %, а отцовство наступает только у 35–53 % мужчин. При двустороннем крипторхизме и азооспермии выполнение орхипексии даже во взрослом возрасте может привести к появлению сперматозоидов в эякуляте [35].

Таким образом, эффективность применения процедур ВРТ зависит от точной диагностической оценки моделей образа жизни бесплодных пар, их физического и психического здоровья, а также от эффективности применяемых подготовительных репродуктивных программ [34].



Влияние качества спермы и показателей спермограммы на результаты вспомогательных репродуктивных технологий

Отклонения в спермограмме могут вносить основной вклад в неудачный исход процедур ВРТ. Наиболее распространенные из них — олиго-, астено- и тератозооспермия [36].

М.А. Шахова установила, что программа искусственной инсеминации спермой является эффективным методом восстановления фертильности у бесплодных пар с мужским фактором при определенных показателях спермы (количество сперматозоидов более 5 млн/мл, доли морфологически нормальных форм и быстropодвижных сперматозоидов — более 5 %) и проведении отработанного протокола с обязательной стимуляцией овуляции, обработкой спермы в градиенте плотности и техникой внутриматочного введения спермы. Также установлено, что программа ЭКО является эффективным методом восстановления фертильности у бесплодных пар с мужским фактором при получении от 500 тыс. до 1 млн быстropодвижных сперматозоидов и более 5 % их морфологически нормальных форм после обработки спермы в градиенте плотности, что обеспечивает оптимальный процесс оплодотворения. При тяжелых формах патозооспермии программа ИКСИ является методом выбора. В данной работе не оценивались отдаленные результаты ВРТ [37].

Одним из рисков, связанных с процедурой ИКСИ, выступает возможность получения хромосомных аномалий плода после инъекции несбалансированных сперматозоидов у мужчин с тяжелой олигоастенотератозооспермией [38]. У партнеров с этой формой бесплодия аномалии мейоза найдены в 17,6 % для всех форм бесплодия в сравнении со средним значением (6,5 %). Это может привести к нерасхождению хромосом на 1-м этапе мейоза и получению аномальных сперматозоидов, что, возможно, объясняет высокую частоту бесплодия и выкидышей в этой группе [39]. Вместе с тем при исследовании влияния хромосомных аномалий на результат процедуры ИКСИ В. Aran и соавт. (2003) отмечали, что они не выявили никаких различий по частоте оплодотворения, наступления беременности, имплантации или выкидыша между группами с нормальным мейозом и пациентами с любым видом мейотических аномалий [38].

Также в проспективном когортном исследовании с участием 86 супружеских пар, проходящих лечение бесплодия в программах ВРТ, ученые доказали, что патозооспермия, особенно тератозооспермия, способствует повышенному риску неудачных исходов программ ВРТ. Одной из причин подобных исходов может быть повышенный уровень анеуплоидии хромосом в сперматозоидах. Следовательно, молекулярно-цитогенетическое исследование эякулята у мужчин с патозооспермией должно быть рекомендовано парам, проходящим

лечение бесплодия методами ЭКО/ИКСИ, для принятия решения о проведении преимплантационной генетической диагностики эмбрионов или донации спермы, что может улучшить исходы программ ЭКО [40].

Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов является полезным биомаркером для диагностики мужского бесплодия и прогнозирования результатов ВРТ. Повреждения ДНК происходят в первую очередь из-за процессов окислительного стресса, который возникает вследствие физических манипуляций со сперматозоидами и повреждает хроматин спермы [41]. В ранних исследованиях было показано, что вероятность спонтанного зачатия начинает снижаться при значениях индекса фрагментации более 20 % [42] и при достижении критического уровня DFI (индекс фрагментации ДНК) более 30 % шансы на продолжающуюся беременность после переноса blastocист уменьшаются в 3 раза [43]. В 2012 г. L. Robinson и соавт. по результатам своего метаанализа доказали, что повреждения ДНК также связаны с повышенным риском выкидыша, отношение рисков (ОР 2,5; 95 % ДИ 1,5–4,0) не зависит от проведения ВРТ [44]. В 2011 г. исследовании L. Simon и соавт. было показано, что существует сильная отрицательная корреляция между фрагментацией ДНК сперматозоидов и фертильностью мужчины, а DFI, более 25 % имеет прогностически неблагоприятное значение для планирования результатов ВРТ [45–47].

Результаты недавнего метаанализа 9 исследований ЭКО и 11 исследований ИКСИ показали небольшое увеличение шансов беременности после ЭКО (ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,3–2,2) в случаях, когда доля сперматозоидов с поврежденной ДНК была ниже пороговых значений. В другом исследовании при DFI менее 25 % доля рождения после ЭКО составила 33 %, в то время как у пар с DFI более 50 % она равнялась 13 % [48]. Современные исследования не показали четкой связи между фрагментацией ДНК и исходами беременности после ИКСИ [49]. J. Jin и соавт. в 2015 г. отметили, что при DFI сперматозоидов мужчины более 27,3 % у женщин со сниженным овариальным резервом значительно возрастает риск раннего прерывания беременности, и этот факт необходимо учитывать при планировании исходов ЭКО и ИКСИ [50].

То, как количество лейкоцитов в семенной жидкости влияет на исходы ВРТ, изучали M. Cavagna и соавт. в 2012 г., проанализировав итоги циклов ИКСИ и ИМСИ в парах. Данные по в группе ИКСИ показали, что лейкоспермия не оказала негативного влияния на темпы оплодотворения ($57,9 \pm 30,2$ % против $61,9 \pm 27,7$ %), частоту имплантации (12,3 % против 13,5 %), показатели клинической беременности (24,0 % против 24,0 %), процент выкидыша (0 и 0) и долю живорождений (24,0 % против 24,0 %). Аналогичные



данные были получены и в группе ИМСИ [51]. В данном исследовании пиоспермия не превышала 2 млн/мл. Поэтому выводы авторов данного исследования не могут быть экстраполированы на все случаи пиоспермии.

С учетом важной прогностической ценности показателей сперматозоидов с нормальной морфологией (normal sperm morphology rate, NSMR) важно определить зависимость между NSMR и выбранным методом оплодотворения. В исследовании B. Li и соавт. (2014) при процедуре ЭКО в группе, где NSMR составлял ≥ 14 %, частота оплодотворения была значительно выше, чем в группе ИКСИ ($p < 0,05$), в группе с NSMR 4–14 % масса при рождении близнецов была значительно выше, чем в группах ИКСИ, а в группе с NSMR менее 4 % показатель невынашивания беременности значительно превысил аналогичный показатель в группе ИКСИ. Таким образом, авторы пришли к выводу, что показатель NSMR положительно связан с результативностью методов, и рекомендовали при NSMR свыше 4 %, считать предпочтительным проведение ИКСИ, а при NSMR 4 % и более — ЭКО [52].

В работе L. El Khattabi и соавт. 478 пациентов были отобраны с целью оценить потенциальную выгоду ИМСИ у пациентов с тяжелой формой тератозооспермии или с повторными неудачными имплантациями после ИКСИ. Первая группа состояла из пациентов с тяжелой формой тератозооспермии без предыдущих неудачных ИКСИ. Во 2-й группе у пациентов при отсутствии фактора тератозооспермии имелись как минимум 2 предыдущие неудачные попытки ИКСИ. В 1-й группе процент живорождения был значительно выше в процедуре ИМСИ (38 %) по сравнению с ИКСИ (20 %). Во 2-й группе число живорождения достоверно не различалось между ИМСИ и ИКСИ (21 и 22 % соответственно). Процедура ИМСИ эффективна у пациентов с тяжелой формой тератозооспермии при 1-й или 2-й попытке, но не улучшает частоту наступления беременности у пар с неудачами ИКСИ в анамнезе [53].

Среди всех видов азооспермий обструктивная форма встречается в 40 % случаев и является наиболее благоприятной для исходов программ ВРТ [54]. В метаанализе, проведенном J.D. M. Nicoroullis и соавт. в 2004 г., исследованы 127 циклов ИКСИ. Анализ имеющихся данных показал, что результаты оплодотворения и рождения живого ребенка были наиболее высокими в тех случаях, когда азооспермия вызвана перенесенной вазэктомией или обструкцией семявыносящих протоков, не связанными с инфекционно-воспалительным процессом (вазэктомия 51 и 23 % против 53 и 29 % соответственно) [55]. Состояние сперматозоидов (свежие или замороженные) и место извлечения (из яичка или его придатка) не играли никакой роли [56]. У мужчин, страдающих азооспермией, распространенность хромосомных аномалий

составляет 15,2 % против обычных 2,3 %. При этом частота рождения детей с пороками развития составила 7,1 % у пациентов с азооспермией и 5,0 % у здоровых мужчин. Доля случаев невынашивания беременности равнялась 45,0 и 14,3 % соответственно (E.C. Dul и соавт., 2012 [57]). В исследовании Y.-R. Tsai и соавт. (2015) не выявлено никаких различий в рождаемости и показателях клинической беременности, клинических исходах и проценте рождения детей с пороками развития после процедуры TESE и ИКСИ в парах, где фактором бесплодия являлась обструктивная и необструктивная азооспермия [58].

При тяжелых нарушениях сперматогенеза, таких как крипто- и азооспермия, используется криоконсервация полученного материала с помощью биопсии во избежание повторных процедур, а также при успешной индукции сперматогенеза при стимуляции. Криоконсервация может ухудшать качество эякулята. После разморозки подвижность [59] и морфология образца [60, 61] ухудшаются, включая повреждения митохондриальные акросомальные и хвоста сперматозоидов [62]. После заморозки у 31 % сперматозоидов снижается подвижность, у 36 % — митохондриальная активность, морфологическое разрушение наступает в 37 % случаев [63]. Подвижность лучше всего коррелирует со способностью размороженного образца к ЭКО. Дальнейшее улучшение метода может достигаться путем селекции субпопуляции сперматозоидов с наилучшей подвижностью и целостностью ДНК, замораживанием этих сперматозоидов в составе спермоплазмы [64]. В целях снижения риска повреждения клеток при замораживании и размораживании разработан ряд методик [63, 65, 66].

Последние разработки в области ВРТ и внедрение в практику новых технологий позволяют мужчинам с репродуктивными нарушениями иметь своих биологических детей. Большое значение для реализации фертильности имеет своевременное выявление и понимание прогностических аспектов параметров спермограммы [67].

Заключение

В связи с существующей в последнее время тенденцией к учащению нарушений репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин применение ВРТ приобретает все большую популярность. По сравнению с успехами в выявлении и лечении женского бесплодия диагностика и терапия мужского бесплодия по-прежнему остаются малоэффективными и носят в основном эмпирический характер.

Нарушение фертильности у мужчин зависит от многих факторов и может быть результатом различного рода эндокринных, генетических и иммунологических патологических состояний. Диагностика мужского фактора бесплодия представляет собой

комплексный процесс, включающий оценку образа жизни, психологического состояния и общего здоровья репродуктивной системы. Основным первичным диагностическим инструментом для выявления возможных причин и факторов мужского бесплодия на сегодняшний день является спермограмма. Однако достаточно сложно выявить, при каких показателях спермограммы наиболее часто встречаются неудачи программы ВРТ, сопоставить показатели неудач ВРТ

с показателями патозооспермии и выявить закономерность, а также оценить здоровье детей, зачатых с помощью ВРТ. Не для всех патологических механизмов нарушений фертильности у мужчин в настоящее время разработаны корректные диагностические тесты, что значительно снижает прогностическую ценность спермограммы и делает вопрос оценки нарушений характера спермограммы и влияния на эффективность ВРТ-процедур чрезвычайно актуальным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lindsay T.J., Vitrikas K.R. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician* 2015;91(5):308–14. PMID: 25822387.
- Gassei K., Orwig K.E. Experimental methods to preserve male fertility and treat male factor infertility. *Fertil Steril* 2016;105(2):256–66. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.020. PMID: 26746133. PMCID: PMC4744139.
- Kumar R. Male infertility – Current concepts. *Indian J Urol* 2011;27(1):39–40. DOI: 10.4103/0970-1591.78419. PMID: 21716888. PMCID: PMC3114586.
- Suzuki M. *In vitro* fertilization in Japan – early days of *in vitro* fertilization and embryo transfer and future prospects for assisted reproductive technology. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2014;90(5):184–201. PMID: 24814992. PMCID: PMC4104513.
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Nieschlag E., Behre H.M. Male reproductive health and dysfunction. Edn. 2nd. Chap. 5. Springer Verlag, Berlin. Pp. 83–7.
- Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J Androl* 2012;14(1):103–8. DOI: 10.1038/aja.2011.65. PMID: 22179511. PMCID: PMC3735146.
- Seftoe P.C., Edwards R.G. Birth after re-implantation of a human embryo. *Lancet* 1978;1:336–66. PMID: 79723.
- Kamel R.M. Assisted reproductive technology after the birth of Louise Brown. *J Reprod Infertil* 2013;14(3):96–109. PMID: 24163793. PMCID: PMC3799275.
- Sunderam S. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2015;64(6):1–29. PMID: 26270152.
- Русанова Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы. *Журнал исследований социальной политики* 2013;11(1):69–86. [Rusanova N.E. Assisted reproductive technologies in Russia: history, problems, demographic prospects. *Zhurnal issledovaniy sotsial'noy politiki* = Journal of Social Policy Studies 2013;11(1):69–86. (In Russ.)].
- Calhaz-Jorge C., de Geyter C., Kupka M.S. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016;31(8):1638–52. DOI: 10.1093/humrep/dew151. PMID: 27496943.
- Ришук С.В., Мирский В.Е. Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий. *TERRA MEDICA Nova* 2010;(1):34–7. [Richshuk S.V., Mirskiy V.E. Children's health and course of pregnancy after assisted reproductive technologies. *TERRA MEDICA Nova* 2010;(1):34–7. (In Russ.)].
- Sunderam S. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2015;64(6):1–29. PMID: 26270152.
- Li M. Effect of normal sperm morphology rate (NSMR) on clinical outcomes and fertilization methods selection in the ultra-short-term GnRH-a protocol. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(2):120–3. DOI: 10.1080/09513590.2017.1291609. PMID: 28277110.
- Luke B., Stern J.E., Kotelchuck M. et al. Birth Outcomes by Infertility Diagnosis Analyses of the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *J Reprod Med* 2015;60(11–12):480–90.
- Eftekhari M., Mohammadian F., Yousefnejad F. et al. Comparison of conventional IVF versus ICSI in non-male factor, normoresponder patients. *Iran J Reprod Med* 2012;10(2):131–6.
- Souza Setti A., Ferreira R.C., Paes de Almeida Ferreira Braga D. et al. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2010;21(4):450–5. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.05.017. PMID: 20800549.
- Leandri R.D. Is intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) beneficial in the first ART cycle? A multicentric randomized controlled trial. *Andrology* 2013;1(5):692–7. DOI: 10.1007/s10815-015-0645-5. PMID: 26754750. PMCID: PMC4785160.20.
- Zeinab H., Zohreh S., Samadaee Gelehkolae K. et al. Lifestyle and outcomes of assisted reproductive techniques: a narrative review. *Glob J Health Sci* 2015;7(5):11–22. DOI: 10.5539/gjhs.v7n5p11. PMID: 26156898. PMCID: PMC4803851.
- Koning A.M., Mutsaerts M.A., Kuchenbecker W.K. et al. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod* 2012;27(2):457–67. DOI: 10.1093/humrep/der416. PMID: 22144420.
- Ghuman N.K. Does age of the sperm donor influence live birth outcome in assisted reproduction? *Hum Reprod* 2016;31(3):582–90. DOI: 10.1093/humrep/dev331. PMID: 26762315.
- Kumtepe Y., Yakin K., Kahraman S., Sertyel S., Vanlioğlu F., Cengiz S., Dönmez E. Male age is not an independent factor to affect the outcome of assisted reproductive techniques. *Int J Androl* 2003 Jun;26(3):161–5. PMID: 12755994.

24. Stern J.E., Luke B., Hornstein M.D. et al. The effect of father's age in fertile, subfertile, and assisted reproductive technology pregnancies: a population based cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2014;31(11):1437–44. DOI: 10.1007/s10815-014-0327-8. PMID: 25193289.
25. Chapuis A., Gala A., Ferrières-Hoa A. et al. Sperm quality and paternal age: effect on blastocyst formation and pregnancy rates. *Basic Clin Androl* 2017;27:2. DOI: 10.1186/s12610-016-0045-4. PMID: 28127436. PMCID: PMC5251225.
26. Fuentes A. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010;93(1):89–95. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.073. PMID: 18973890.
27. Dikshit R.K., Buch J.G., Mansuri S.M. Effect of tobacco consumption on semen quality of a population of hypofertile males. *Fertil Steril* 1987;48(2):334–6. PMID: 3609347.
28. Gomathi C. Effect of chronic alcoholism on semen – studies on lipid profiles. *Int J Androl* 1993;16(3):175–81. PMID: 8359931.
29. Jensen T.K. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ* 1998;317(7157):505–10. PMID: 9712595. PMCID: PMC28642.
30. Guthauser B. Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: a case report on reversible azoospermia and a literature review. *Alcohol Alcohol* 2014;49(1):42–4. DOI: 10.1093/alcalc/agt133. PMID: 23969551.
31. Nicolau P., Miralpeix E., Solà I. et al. Alcohol consumption and in vitro fertilization: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(11):759–63. DOI: 10.3109/09513590.2014.938623. PMID: 25007008.
32. Esteves S.C., Roque M., Agarwal A. et al. Outcome of assisted reproductive technology in men with treated and untreated varicocele: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2016;18(2):254–8. DOI: 10.4103/1008-682X.163269. PMID: 26510504. PMCID: PMC4770495.
33. Alhathal N., San Gabriel M., Zini A. Beneficial effects of microsurgical varicocelectomy on sperm maturation, DNA fragmentation, and nuclear sulfhydryl groups: a prospective trial. *Andrology* 2016;4(6):1204–8. DOI: 10.1111/andr.12256. PMID: 27565125.
34. Miller K.D., Coughlin M.T., Lee P.A. Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001;55(5):249–53. PMID: 11740148.
35. Giwercman A., Hansen L.L., Skakkebaek N.E. et al. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol* 2000;163(4):1255–6. PMID: 10737515.
36. Liu D.Y., Baker H.W.G. Assessment of human sperm function and clinical management of male infertility. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13(2):99–109. PMID: 17345762.
37. Шахова М.А. Вспомогательные репродуктивные технологии в браке при мужском бесплодии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. [Shakhova M.A. Assisted reproductive technology in marriage with male infertility. Thesis ... of doctor of medical Sciences. Moscow, 2007. (In Russ.)].
38. Aran B. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in relation to the meiotic pattern in patients with severe oligoasthenozoospermia. *Fertil Steril* 2003;80(1):91–5. PMID: 12849807.
39. Egozcue S. Increased incidence of meiotic anomalies in oligoasthenozoospermic males preselected for intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 2000;17(6):307–9. PMID: 11042825. PMCID: PMC3455401.
40. Долгушина Н.В., Ратушняк С.С., Сокур С.А., Глинкина Ж.И. Риск анеуплоидии эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с патозооспермией. Акушерство и гинекология 2012;(7):4–13. [Dolgushina N.V. Ratushnyak S.S., Sokur S.A., Glinkina Zh.I. Risk of aneuploidy embryos in programs of auxiliary reproductive technologies in men with pathozoospermia. *Akusherstvo i ginekologiya* = Obstetrics and Gynecology 2012;(7):4–13. (In Russ.)].
41. Aitken R.J. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25(10):2415–26. DOI: 10.1095/biolreprod.114.118539. PMID: 25078685.
42. Evenson D.P. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 1999;14(4):1039–49. PMID: 10221239.
43. Guérin P. La fragmentation de l'ADN du spermatozoïde: impact en Assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obs Fertil* 2005;33(9):665–8. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2005.07.015. PMID: 16137906.
44. Robinson J.G., Wang S., Jacobson T.A. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110(10):1468–76. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.07.007. PMID: 22906895.
45. Simon L. Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and *in vitro* fertilization success. *Fertil Steril* 2011;95(2):652–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.019. PMID: 20864101.
46. Simon L. Comparative analysis of three sperm DNA damage assays and sperm nuclear protein content in couples undergoing assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2014;29(5):904–17. DOI: 10.1093/humrep/deu040. PMID: 24619433.
47. Simon L. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod* 2014;29(11):2402–12. DOI: 10.1093/humrep/deu228. PMID: 25205757.
48. Lewis S.E.M. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online* 2013;27(4):325–37. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.06.014. PMID: 23948450.
49. Esbert M. Impact of sperm DNA fragmentation on the outcome of IVF with own or donated oocytes. *Reprod Biomed Online* 2011;23(6):704–10. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.07.010. PMID: 22019617.
50. Jin J. Effect of sperm DNA fragmentation on the clinical outcomes for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in women with different ovarian reserves. *Fertil Steril* 2015;103(4):910–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.014. PMID: 25747135.
51. Cavagna M. The influence of leukocytospermia on the outcomes of assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10(1):44. DOI: 10.1186/1477-7827-10-44. PMID: 22703930. PMCID: PMC3444421.
52. Li B. Probing the effect of human normal sperm morphology rate on cycle outcomes and assisted reproductive methods selection. *PLoS One* 2014;9(11):e113392. DOI: 10.1371/journal.pone.0113392. PMID: 25411962. PMCID: PMC4239063
53. El Khattabi L., Dupont C., Sermondade N. et al. Is intracytoplasmic morphologically selected sperm injection effective in patients with infertility related to teratozoospermia or repeated implantation failure? *Fertil Steril* 2013;100(1):62–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.048.
54. Miyaoka R., Esteves S.C. Predictive factors for sperm retrieval and sperm injection outcomes in obstructive azoospermia: do etiology, retrieval techniques and gam-

- ete source play a role? Clinics (Sao Paulo) 2013;68(Suppl 1):111–9. PMID: 23503960. PMCID: PMC3583159.
55. Nicopoulos J.D.M., Gilling-Smith C., Ramsay J.W.A. Does the cause of obstructive azoospermia affect the outcome of intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. BJU Int 2004;93(9):1282–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04817.x. PMID: 15180623.
 56. Kamal A. Does the outcome of ICSI in cases of obstructive azoospermia depend on the origin of the retrieved spermatozoa or the cause of obstruction? A comparative analysis. Fertil Steril 2010;94(6):2135–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.041. PMID: 20188354.
 57. Dul E.C., van Echten-Arends J., Groen H. et al. Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes. Hum Reprod 2012;27(9):2850–6. DOI: 10.1093/humrep/des222.
 58. Tsai Y.-R. Clinical outcomes and development of children born to couples with obstructive and nonobstructive azoospermia undergoing testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection: A comparative study. Taiwan J Obstet Gynecol 2015;54(2):155–9. DOI: 10.1016/j.tjog.2014.03.005. PMID: 25951720.
 59. O'Connell M., McClure N., Lewis S.E. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. Hum Reprod 2002;17(3):704–9. PMID: 11870124.
 60. Woolley D.M., Richardson D.W. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. J Reprod Fertil 1978;53(2):389–94. PMID: 567693.
 61. Watson P.F. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. Reprod Fertil Dev 1995;7(4):871–91. PMID: 8711221.
 62. Donnelly E.T., McClure N., Lewis S.E. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. Fertil Steril 2001;76(5):892–900. PMID: 11704107.
 63. Grischenko V.I., Dunaevskaya A.V., Babenko V.I. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. Cryo Letters 2003;24(2):67–76. PMID: 12819827.
 64. Bahadur G., Ling K.L., Hart R. et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. Hum Reprod 2002;17(12):3157–61. PMID: 12456617.
 65. Sherman J.K., Bunge R.G. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. Proc Soc Exp Biol Med 1953;82(4):686–8. PMID: 13055973.
 66. Sawada Y., Ackerman D., Behrman S.J. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. Fertil Steril 1967;18(6):775–81. PMID: 6073928.
 67. Agarwal A., Bragais F.M., Sabanegh E. Assessing sperm function. Urol Clin North Am 2008;35(2):157–71. DOI: 10.1016/j.ucl.2008.01.012. PMID: 18423237.