

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы

С.И. Гамидов^{1,2}, Р.И. Овчинников¹, А.Ю. Попова^{1,2}, В.В. Полозов³, Н.П. Наумов², Н.Г. Гасанов¹

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8

Контакты: Никита Петрович Наумов naumovuro@mail.ru

Введение. Не для всех патологических механизмов нарушений фертильности у мужчин разработаны в настоящее время корректные диагностические тесты, это значительно снижает прогностическую ценность спермограммы и делает вопрос оценки нарушений характера спермограммы и их влияния на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) чрезвычайно актуальным.

Цель исследования — выявить зависимость эффективности программы ВРТ от характера изменений спермограммы, а именно от концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов.

Материалы и методы. На базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова с декабря 2012 г. по декабрь 2016 г. обследованы 10 042 супружеские пары, прошедшие лечение с использованием ВРТ (2221 — экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), 7821 — ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида).

Результаты. У пациентов, прошедших ЭКО, частота живорождения статистически значимо зависела от концентрации сперматозоидов: 28,6 % при концентрации больше 5 млн/мл и 51,5 % при концентрации больше 15 млн/мл ($p < 0,0001$). Не выявлена статистически значимая зависимость частоты живорождения от количества сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А): 38,2 % при количестве < 5 % и 57,7 % при количестве > 15 % ($p = 0,11$), от количества сперматозоидов с нормальной морфологией: 50 % при количестве ≥ 4 % и 45,5 % при количестве < 4 % ($p = 0,23$). У пациентов, прошедших ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида, концентрация сперматозоидов, количество сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А) и сперматозоидов с нормальной морфологией не оказывали статистически значимого влияния на частоту живорождения.

Заключение. Концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов могут влиять на частоту живорождения в программе ЭКО, однако статистически значимая корреляция установлена только для их концентрации. После программ ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида на частоту живорождения влияет только морфология сперматозоидов, но статистически незначимо.

Ключевые слова: спермограмма, биохимическая беременность, прерывание беременности, выкидыш до 12-й недели, живорождение, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

Для цитирования: Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):82–87.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-82-87

Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram changes

S.I. Gamidov^{1,2}, R.I. Ovchinnikov¹, A.Yu. Popova^{1,2}, V.V. Polozov³, N.P. Naumov², N.G. Gasanov¹

¹V.I. Kulakov National Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia

Introduction. There're some pathological mechanisms of male fertility disorders that still don't have proper diagnostic tests. This significantly decreases diagnostic value of a spermogram and makes the problem of evaluation of the characteristics of spermogram changes and their effects on the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) a pressing problem.

The study objective is to identify the correlation between effectiveness of ART programs and the characteristics of spermogram changes, in particular sperm concentration, motility, and morphology.

Materials and methods. At the V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology in the period from December of 2012 to December of 2016, 10,042 married couples who underwent treatment using ART (2221 — in vitro insemination (IVF), 7821 — IVF with intracytoplasmic sperm injection) were examined.

Results. In patients after IVF, the frequency of live births significantly depended on sperm concentration: 28.6 % for concentration above 5 mil/ml and 51.5 % for concentration above 15 mil/ml ($p < 0.0001$). No significant difference was observed for the dependence of the frequency of live births on the number of progressive-motile sperm (grade A): 38.2 % for < 5 % and 57.7 % for > 15 % ($p = 0.11$), or on the number of spermatozoa with normal morphology: 50 % for ≥ 4 % and 45.5 % for < 4 % ($p = 0.23$). In patients after IVF with intracytoplasmic sperm injection, the concentration of spermatozoa, number of progressive-motile sperm (grade A), and number of spermatozoa with normal morphology didn't affect the frequency of live births in a statistically significant way.

Conclusion. Sperm concentration, motility, and morphology can affect the frequency of live births in the IVF program, but statistically significant correlation was observed only for sperm concentration. After IVF with intracytoplasmic sperm injection, only sperm morphology affects the frequency of live births, but not in a statistically significant way.

Key words: spermogram, biochemical pregnancy, abortion, miscarriage before 12 weeks, live birth, assisted reproductive technologies, in vitro insemination

For citation: Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A. Yu. et al. Effectiveness of assisted reproductive treatment programs depending on the characteristics of spermogram changes. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018; 19(2):82–87.

Введение

Сегодня существует целый ряд проблем в диагностике и лечении мужского бесплодия: отсутствие стандартных тестов для оценки фертильности, неполнота знаний о патофизиологии мужского бесплодия, нехватка квалифицированных специалистов в области андрологии, а также дефицит технических ресурсов [1]. В связи с этим одним из основных методов лечения мужского бесплодия является применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Этот метод лечения существует на протяжении 40 лет, но его эффективность в популяции не превышает 34 % [2].

Отклонения в спермограмме могут вносить свой вклад в неудачный исход процедур ВРТ [3]. Неясно, при каких показателях спермограммы встречаются наиболее частые неудачи программы ВРТ. Это диктует необходимость сопоставления исходов ВРТ с показателями патозооспермии для выявления закономерностей. Не для всех патологических механизмов нарушений мужской фертильности разработаны в настоящее время корректные диагностические тесты, это значительно снижает прогностическую ценность спермограммы и делает чрезвычайно актуальной оценку нарушений характера спермограммы и их влияния на эффективность процедур ВРТ. Данные литературы по вопросу о связи исходов ВРТ с показателями спермограммы рассматривались нами в предшествующих публикациях [4].

Цель исследования — выявить зависимость эффективности программы ВРТ от характера изменений спермограммы, а именно от концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов.

Материалы и методы

На базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (директор — акад. РАН Г.Т. Сухих) с декабря 2012 г. по декабрь 2016 г. об-

следованы 10 042 супружеские пары, прошедшие лечение с использованием ВРТ: 2221 — экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), 7821 — ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). Данные обследования были получены с помощью программы VABE. Перед проведением программы ВРТ все супружеские пары прошли полное клиничко-лабораторное обследование в соответствии с приказом Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Критерии исключения: наличие соматических заболеваний, которые являются противопоказанием к вступлению в программу ВРТ, наличие в анамнезе заболеваний, приводящих к обструктивной азооспермии, наличие мутаций гена *CFTR*, *AZF*-делеций и хромосомных аномалий, необходимость выполнения чрескожной аспирации сперматозоидов из яичка (testicular sperm aspiration, TESA), микрохирургической (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA) и чрескожной аспирации сперматозоидов из придатка яичка (percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA), использование донорской спермы.

До вступления в программу ЭКО и ICSI оценивали возрастные характеристики супружеских пар, включенных в исследование (табл. 1, 2).

После комплексного обследования все пары были разделены на 2 сопоставимые группы.

В 1-ю группу вошла 2221 пара, вступившая в программу ВРТ с использованием ЭКО, во 2-ю группу — 7821 пара, вступившая в программу ВРТ с использованием ЭКО методом ICSI. В обеих группах после седиментационного разделения в градиенте плотности при центрифугировании все образцы эякулята отмывали в буфере для гамет Gamete buffer (William A. Cook Australia Pty., Ltd., Австралия) и ставили на центрифугирование.



Таблица 1. Возрастная характеристика включенных в исследование пациентов с программой экстракорпорального оплодотворения

Table 1. Age characteristic of the patients included in the study who underwent in vitro fertilization

Показатель Parameter	Пациенты с нормозооспермией Patients with normozoospermia	Пациенты с патозооспермией Patients with pathozoospermia	Всего/ в целом Total/ as a whole
Мужчины Men			
N	1011	1183	2194
Среднее Mean	34,9	35,5	35,2
Стандартное отклонение Standard deviation	5,9	6,4	6,2
Медиана Median	34	35	35
Q25	31	31	31
Q75	39	39	39
Min	21	18	18
Max	67	94	94
Исключенные Missing	25	2	27
Женщины Women			
N	1034	1185	2219
Среднее Mean	33,1	33,4	33,3
Стандартное отклонение Standard deviation	4,8	4,8	4,8
Медиана Median	33	33	33
Q25	30	30	30
Q75	36	37	36
Min	18	20	18
Max	46	47	47
Исключенные Missing	2	0	2

Примечание. Статистическая значимость различий между пациентами с нормозооспермией и патозооспермией: у мужчин $p = 0,0227$, у женщин $p = 0,34$.

Note. Statistical significance of differences between patients with normozoospermia and pathozoospermia: in men $p = 0.0227$, in women $p = 0.34$.

Таблица 2. Возрастная характеристика включенных в исследование пациентов с программой экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида

Table 2. Age characteristic of the patients included in the study who underwent in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection

Показатель Parameter	Пациенты с нормозооспермией Patients with normozoospermia	Пациенты с патозооспермией Patients with pathozoospermia	Всего/ в целом Total/ as a whole
Мужчины Men			
N	1461	3742	5546
Среднее Mean	36,8	37,1	37,2
Стандартное отклонение Standard deviation	6,5	7,2	7,1
Медиана Median	36	36	36
Q25	32	32	32
Q75	41	41	41
Min	23	20	20
Max	66	74	82
Женщины Women			
N	1472	3750	5616
Среднее Mean	34,9	33,7	34,3
Стандартное отклонение Standard deviation	5,2	5,5	5,5
Медиана Median	35	33	34
Q25	31	30	30
Q75	39	37	38
Min	20	17	17
Max	51	53	55

Примечание. Статистическая значимость различий между пациентами с нормозооспермией и патозооспермией: у мужчин $p = 0,8022$, у женщин $p < 0,0001$.

Note. Statistical significance of differences between patients with normozoospermia and pathozoospermia: in men $p = 0.8022$, in women $p < 0.0001$.

Данные обрабатывались с помощью стандартных методов статистики (χ^2 , критерий Фишера, t-тест). Пороговым уровнем значимости было выбрано значение $p = 0,05$.

Результаты

По возрасту, антропометрическим показателям и количеству неблагоприятных факторов образа жизни группы были сопоставимы. В 1-й группе выявлена статистически значимая прямая зависимость частоты живорождений от концентрации сперматозоидов: 28,6 % при концентрации сперматозоидов больше 5 млн/мл и 51,5 % при концентрации больше 15 млн/мл соответственно ($p < 0,0001$). Частота биохимической беременности не имела прямой зависимости от концентрации сперматозоидов. Частота прерывания беременности по различным причинам была существенно ниже у супружеских пар, если концентрация сперматозоидов превышала 15 млн/мл. Такая же зависимость была отмечена у пациентов в отношении частоты выкидышей до 12-й недели (рис. 1).

Отмечалась зависимость частоты живорождения от количества сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А): 38,2 % у пациентов с количеством < 5 %; 57,7 % у пациентов с количеством > 15 % ($p = 0,11$). Частота биохимической беременности, выкидышей до 12-й недели, прерывания беременности не имела прямой зависимости от подвижности сперматозоидов, но количество неблагоприятных исходов ЭКО было существенно ниже у супружеских пар с количеством сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А) > 5 % (рис. 2).

Частота живорождений при количестве сперматозоидов с нормальной морфологией ≥ 4 % была выше по сравнению с таковой у остальных пациентов: 50 и 45,5 % соответственно ($p = 0,23$). Частота биохимической

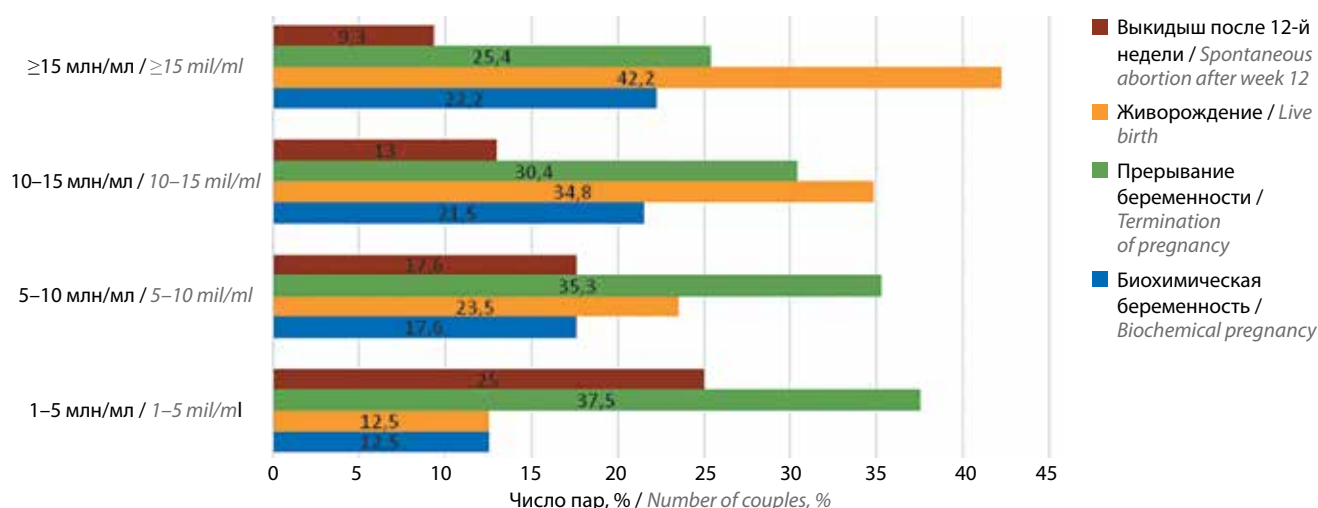


Рис. 1. Зависимость частоты живорождения после программы экстракорпорального оплодотворения от концентрации сперматозоидов

Fig. 1. Dependence between the frequency of live births after in vitro fertilization on sperm concentration

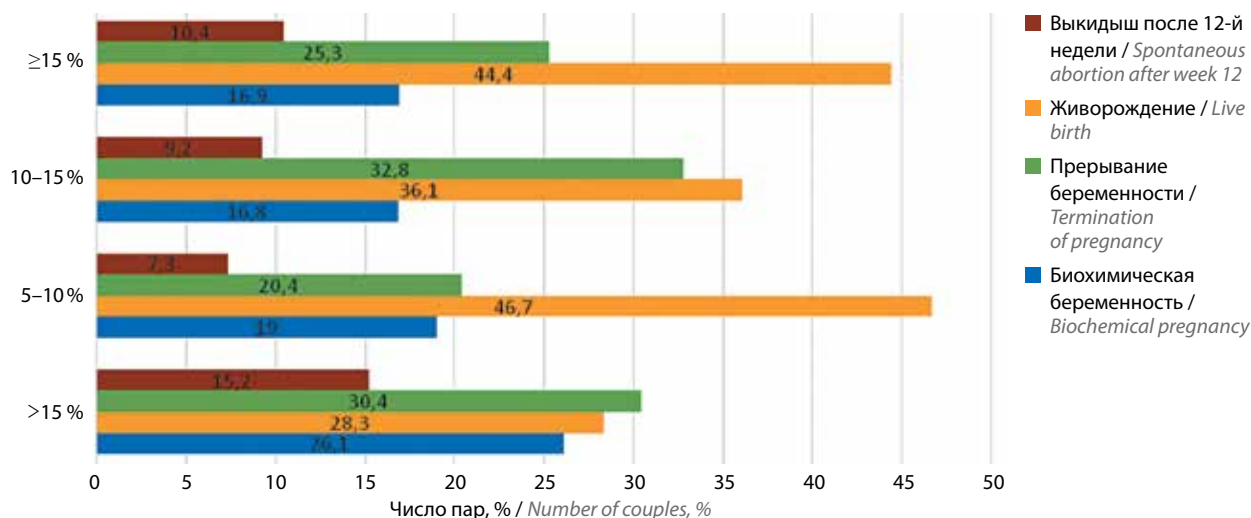


Рис. 2. Зависимость частоты живорождения после программы экстракорпорального оплодотворения от количества сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А)

Fig. 2. Dependence between the frequency of live births after in vitro fertilization on the number of progressive-motile sperm (grade A)

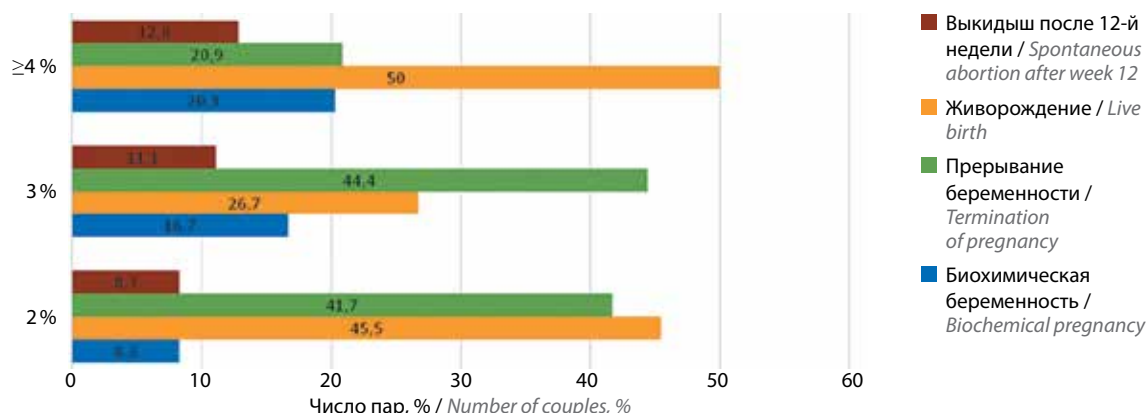


Рис. 3. Зависимость частоты живорождения после программы экстракорпорального оплодотворения от количества сперматозоидов с нормальной морфологией

Fig. 3. Dependence between the frequency of live births after in vitro fertilization on the number of spermatozoa with normal morphology

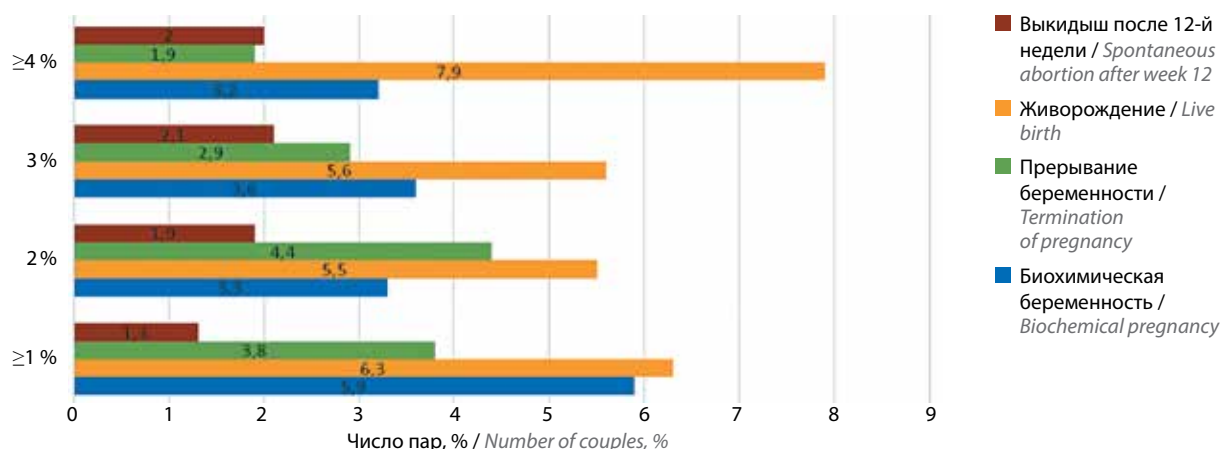


Рис. 4. Зависимость частоты живорождения после программы экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида от количества сперматозоидов с нормальной морфологией

Fig. 4. Dependence between the frequency of live births after in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection on the number of spermatozoa with normal morphology

беременности имела прямую зависимость от количества нормальных сперматозоидов, но число пар с тератозооспермией было слишком мало для исследования. Частота случаев прерывания беременности по различным причинам была существенно ниже у супружеских пар, если количество сперматозоидов с нормальной морфологией составляло $\geq 4\%$: соответственно 41,7 % против 20,9 %. Зависимости частоты выкидышей до 12-й недели от количества сперматозоидов с нормальной морфологией выявлено не было в связи с тем, что число пар с тератозооспермией и таким исходом слишком мало (рис. 3).

Во 2-й группе определились следующие зависимости: концентрация сперматозоидов и количество сперматозоидов с быстрым поступательным движением (категории А) не оказывали положительного влияния на частоту живорождений. Однако этот показатель при количестве сперматозоидов с нормальной морфологией $\geq 4\%$ был выше по сравнению с таковым у остальных пациентов: 61,3 и 49,6 % соответственно

($p = 0,2$). Частота биохимической беременности не имела прямой зависимости от количества нормальных сперматозоидов. Частота случаев прерывания беременности по различным причинам была существенно ниже у супружеских пар, если количество нормальных сперматозоидов превышало 4 % (3,8 % против 1,9 %). Зависимости частоты выкидышей до 12-й недели от показателей спермограммы выявлено не было (рис. 4).

Заключение

Концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов могут влиять на частоту живорождения в программе ЭКО, однако статистически значимая корреляция установлена только для их концентрации. После программ ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида на частоту живорождения влияет только морфология сперматозоидов, но статистически незначимо. Данные выводы можно связать с обработкой эякулята в буфере для гамет и методикой проведения процедур ВРТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kumar R. Male infertility – Current concepts. *Indian J Urol* 2011;27(1): 39–40. DOI: 10.4103/0970–1591.78419. PMID: 21716888.
2. 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.
3. 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.
4. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(3):28–36. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Role of male infertility in assisted reproductive technology programs (a literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(3):28–36. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-28-36.

Вклад авторов

С.И. Гамидов: разработка дизайна исследования;
Р.И. Овчинников: разработка дизайна исследования;
А.Ю. Попова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
В.В. Полозов: получение данных для анализа;
Н.П. Наумов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Н.Г. Гасанов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа.

Authors' contributions

S.I. Gamidov: developing the research design;
R.I. Ovchinnikov: developing the research design;
A.Yu. Popova: developing the research design, article writing;
V.V. Polozov: obtaining data for analysis;
N.P. Naumov: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
N.G. Gasanov: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis.

ORCID авторов

Н.П. Наумов: <https://orcid.org/0000-0003-1854-368X>

ORCID of authors

N.P. Naumov: <https://orcid.org/0000-0003-1854-368X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.04.2018. **Принята к публикации:** 10.05.2018.

Article received: 25.04.2018. **Accepted for publication:** 10.05.2018.