

На правах рукописи



Наумов Никита Петрович

Влияние показателей спермограммы на результаты вспомогательных репродуктивных технологий

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гамидов Сафаил Исраил Оглы

Официальные оппоненты:

Ефремов Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования кафедра урологии, андрологии и онкологии профессор кафедры

Почерников Денис Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии и урологии, доцент кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» мая 2023 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Бесплодие является важной медико-социальной проблемой, последствие которой для бесплодных семей и общества в целом лежат далеко за пределами медицины. 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. Подавляющее большинство бесплодных супружеских пар страдают от психологического стресса.

Согласно статистке, 50% случаев бесплодия связаны с мужским фактором, и 30-40% из них являются идиопатическими. Основными причинами, вызывающими мужское бесплодие, являются: урогенитальные инфекции, генетические нарушения, крипторхизм, варикоцеле, гипогонадизм, эякуляторные нарушения, общие и системные заболевания, иммунологические факторы и идиопатическое бесплодие. Несмотря на актуальность данной проблемы, в диагностике и лечении мужского бесплодия можно обозначить целый ряд проблем: недостаточная точность общепринятых методов оценки мужской фертильности, неполное знание патофизиологии мужского бесплодия, нехватка квалифицированных специалистов в области андрологии, а также недостаток необходимых технических ресурсов вне крупных специализированных центров. В этот список можно добавить недостаточную доказательную базу в отношении эффективности методов фармакотерапии субфертильности. В связи с этим применение ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) является одним из основных методов преодоления мужского бесплодия. ВРТ были внедрены в практику более 40 лет назад, эффективность одного цикла ВРТ по некоторым данным в популяции не превышает 34%.

К числу распространенных спермиологических синдромов относят – олигозооспермия, астенозооспермия и тератозооспермия. В своей диссертации Шахова М.А. установила, что программа методов ВРТ является эффективным методом реализации фертильной функции у бесплодных пар при определенных показателях спермы, но в данной работе не оценивались отдаленные результаты ВРТ, также оценка спермограммы проводилась по рекомендациям ВОЗ от 2004 года (4-е издание). Одним из рисков, связанных с процедурой ICSI, является возможность получения хромосомных аномалий плода после инъекции несбалансированных сперматозоидов у мужчин с тяжелой олигоастенотератозооспермией. Как количество лейкоцитов в семенной жидкости влияет на исходы ВРТ изучали М. Savagna с соавторами (2012): были проанализированы итоги ICSI и IMSI циклов в парах. Данные, полученные в группе ICSI показали, что лейкоспермия не оказала негативного влияния на темпы оплодотворения, частоту имплантации, показатели клинической беременности, процент выкидыша и процент рождения

детей. В данном исследовании олиоспермия не превышала 2 млн\мл. Поэтому выводы авторов данного исследования не могут быть экстраполированы на все случаи олиоспермии. 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, факторов мужского бесплодия на сегодняшний день является спермограмма. Но достаточно сложно выявить при каких показателях спермограммы встречаются наиболее частые неудачи программы ВРТ, сопоставить показатели неудач ВРТ с показателями патозооспермии и выявить закономерность, так же оценить влияние показателей спермограммы на процент рождения детей, здоровье детей, зачатых при помощи ВРТ. 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 его влияния на эффективность ВРТ процедур чрезвычайно актуальным.

Степень разработанности темы исследования. Проблемам оценки влияния показателей спермограммы на результаты ВРТ посвящено значительное количество публикаций, однако трудно сопоставить показатели спермограммы с неудачами ВРТ. Оценка влияния мужского фактора на результаты ВРТ изучаются отечественными специалистами в сфере андрологии и репродукции Богатырева Е.В. и соавт. (2012), Божедомов В.А. и соавт. (2015) Шахова М.А. (2007). Среди зарубежных ученых можно отметить работы Mangoli V. и др. (2008), Fauque P. и др. (2009). Mitchell V. и др. (2006). Lay M.F. и др (2001). Wolf J.-P. и др. (2011). Ricci G. И др. (2015).

Основными причинами отсутствия унифицированных методик оценки влияния параметров эякулята на результаты ВРТ являются отсутствие единых подходов и недоказанная методологическая база оценки лечения и обследования пациентов перед программой ВРТ. Тем не менее, анализ публикаций показал, что в последнее десятилетие сложился общий для отечественных и зарубежных авторов исследовательский тренд в вопросах оценки эффективности влияния показателей спермограммы на результаты ВРТ. Для окончательного подтверждения влияния показателей спермограммы и различных методик селекции сперматозоидов, на исход ВРТ, необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований, которые включали бы еще больший объем выборки. Однако, уже сейчас, опираясь на данные неуклонно растущего количества публикаций, можно оценивать риски неудачных исходов ВРТ. Полученные данные позволят улучшить характеристики преимплантационного эмбриогенеза и, в конечном счете, увеличить количество благоприятных исходов ВРТ.

Цель исследования - выявить спермиологические предикторы неудачных исходов

программ вспомогательных репродуктивных технологий у пар с мужским фактором бесплодия.

Задачи исследования:

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить встречаемость различных спермиологических синдромов среди мужчин из пар вошедших в программу ВРТ;
2. Проанализировать частоту наступления и исходы беременностей у супружеских пар в зависимости от применения различных программ ВРТ;
3. Выявить спермиологические предикторы неудачного исхода ЭКО при мужском бесплодии;
4. Выявить спермиологические предикторы неудачного исхода ICSI при мужском бесплодии;

Научная новизна. В результате проведенного исследования впервые была оценена связь между показателями параметров развернутой спермограммы согласно 5й редакции ВОЗ и результатов ВРТ и установлена связь показателей спермограммы как с неудачными, так и с положительными отдаленными исходами в программе ВРТ.

Теоретическая и практическая значимость. В данном исследовании была показана роль показателей спермограммы на влияние результатов ВРТ, в том числе и отдаленных результатов.

Представленные в работе практические рекомендации дадут возможность клиницистам изменить подход в лечении супружеских пар с мужским фактором бесплодия и впоследствии будут способствовать улучшению результативности методов ВРТ, снижению количества репродуктивных потерь, а также рождению детей с меньшими рисками развития внутриутробных пороков развития.

Методология и методы исследования. Представленная на защиту научно-исследовательская работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных. Для проведения исследовательской работы использованы современные диагностические методы обследования пациентов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Степень агглютинации сперматозоидов отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа, клинической беременности и рождения ребенка в программе ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI, так же ассоциирована с увеличением частоты невынашивания беременности в программе ВРТ методом ЭКО-ICSI
2. Олигозооспермия отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа в программе ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI, увеличивает частоту невынашивания

беременности в программе ВРТ методом ЭКО, а так же уменьшает частоту клинической беременности в программе ВРТ методом ЭКО-ICSI

3. Время разжижения эякулята отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа, клинической беременности в программе ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI, а так же отрицательно влияет на рождение ребенка в программе ВРТ методом ЭКО.

4. Вискозипатия эякулята отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа в программах ВРТ методом ЭКО-ICSI

5. Доля сперматозоидов с подвижностью категории А положительно влияет на внутриматочную беременность в программах ВРТ методом ЭКО. Доля сперматозоидов с подвижностью категории В отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа в программах ВРТ методом ЭКО-ICSI

6. Концентрация лейкоцитов и количество морфологически нормальных сперматозоидов не влияет на исходы в программах ВРТ методами ЭКО, ЭКО-ICSI.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности полученных результатов исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок исследований и использованием новейших методов обследования. Применение современных методов статистической обработки данных дают основание считать полученные в ходе исследования результаты и сформулированные на их основании выводы обоснованными. Научные положения, выводы и рекомендации, подкреплен убедительными фактическими данными, наглядно представленным в приведённых таблицах.

Результаты работы доложены на XII Конгрессе Профессиональной Ассоциации Андрологов России в г. Сочи в 2017 г., на IX совместной конференции урологов и гинекологов Московской области в г. Немчиновка 2018 г., на III Конгрессе Ассоциации сосудистых урологов и репродуктологов в г. Москва 2019 г., на XII конференции урологов Московской области в г. Москва 2019 г, на XXI Конгрессе Российского Общества Урологов в г. Москве в 2022 г.

Диссертация апробирована на заседании Института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 8 от 10 июня 2022 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами. Представленная диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой в Институте Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты внедрены в практическую деятельность отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени

академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Личный вклад автора. Автор самостоятельно осуществлял подбор пациентов и их клиническое обследование, как самостоятельно, так и в качестве ассистента проводил все современные методы диагностики и лечения. Автором проведена систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, отражающие основные результаты диссертации, в том числе 4 статьи включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России., из них 1 статья в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus, 1 статья – иные публикации по теме диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология. Урология и андрология - область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы (почек, мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы, органов мошонки, полового члена), за исключением заболеваний, передающихся половым путем. Область исследования диссертации - изучение этиологии, патогенеза и распространённости урологических заболеваний; разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 126 странице, в 4 главах, дополненных вводной частью, обсуждением и выводами. Работа включает в себя 32 таблицы, 2 рисунка. При написании диссертации использовано 190 литературных источников, из них 10 российских, 180 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Набор супружеских пар осуществлялся на базе ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ в период с декабря 2012 г. по декабрь 2016 г.

Обследование пациентов. Перед проведением программы ВРТ все супружеские пары прошли полное клинико-лабораторное обследование в амбулаторных условиях по месту жительства и/или в ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" от 23 августа 2012 г. Были применены общеклинические и специальные методы исследования.

Спермиологическое исследование эякулята. Параметры спермограммы оценивались в

ходе исследования в рамках подготовки к программе ЭКО, ЭКО/ICSI и в день трансвагинальной пункции яичников. Для анализа спермограммы использовался эякулят полученный в день пункции яичников. Перед проведением исследования пациентам были даны необходимые рекомендации. Сбор материала осуществлялся в специальный стерильный контейнер. Показатели оценивались соответственно нормативам ВОЗ от 2010 г.

Статистический анализ полученных данных. Для статистического анализа данных использовался программный пакет «IBM SPSS Statistics 23»

Количественные данные описывались с помощью среднего, стандартного отклонения, медианы, квартилей, минимума и максимума. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов.

Данные оценивались на предмет нормальности распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова

Для сравнения двух независимых групп использовался тест Манна-Уитни, для сравнения нескольких независимых групп – тест Крускала-Уоллеса.

Для оценки ассоциации качественных признаков использовался тест хи-квадрат (и тест хи-квадрат с поправкой на непрерывность). Для избегания информационной ошибки для всех исследуемых пациентов были использованы единые методы диагностики на базе одной лаборатории. Оценка воздействующего фактора и исхода также была едина для всех.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные о включенных в список пациентов были взяты из программы ВАВЕ в ней присутствовали следующие данные: дата проведения программы ВРТ; вид программы ВРТ; возраст пациентов, диагноз мужчины и женщины, протокол стимуляции, дата пункции, количество полученных ооцитов, оценка спермограммы, качество созревших эмбрионов, день переноса, тест на беременность 2-4 неделя (ХГЧ), оценка клинической беременности, исход программы ВРТ, в ней отсутствовали данные антропометрических характеристик, социально-экономических характеристик, характеристики менструальной функции женщин, продолжительности бесплодия у супружеских пар, гормональный профиль супружеских пар, включенных в исследование.

Соответственно поставленным целям и задачам исследования было обследовано 3251 пар ЭКО, 6416 пара ICSI. Всего 9667 пары.

Прогностические факторы результативности экстракорпорального оплодотворения

1. Результаты поиска прогностических факторов наступления клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения.

Результаты унивариатного анализа, направленного на поиск предикторов клинической

беременности после ЭКО среди категориальных и количественных переменных, представлены в Таблицах 1,2. Единственным значимым предиктором среди показателей спермограммы оказалась агглютинация сперматозоидов ($p = 0.002$). Результаты унивариатного анализа среди количественных переменных, являющихся возможными предикторами наступления клинической беременности в цикле ЭКО (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов наступления клинической беременности после ЭКО среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы наступления клинической беременности после ЭКО</i>		<i>Частота наступления беременности</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	29.3% (49 / 167)	0.052
	Нет	23.4% (495 / 2117)	
Астенозооспермия	Да	23.0% (52 / 226)	0.418
	Нет	23.9% (492 / 2058)	
Тератозооспермия	Да	25.0% (326 / 1305)	0.072
	Нет	22.3% (218 / 979)	
Вискозипатия эякулята	Да	23.8% (89 / 374)	0.525
	Нет	23.8% (455 / 1910)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	15.6% (135 / 867)	0.002
	Нет	28.9% (409 / 1417)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	18.1% (15 / 83)	0.130
	Нет	24.0% (529 / 2201)	
Миома матки	Да	11.1% (1 / 9)	0.329
	Нет	23.9% (543 / 2275)	

Продолжение Таблицы 1

Трубный фактор бесплодия	Да	24.9% (464 / 1860)	0.004
	Нет	18.9% (80 / 424)	
Низкий овариальный резерв	Да	18.0% (30 / 167)	0.037
	Нет	24.3% (514 / 2117)	
Синдром поликистозных яичников	Да	20.8% (31 / 149)	0.215
	Нет	24.0% (513 / 2135)	

Таблица 2 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов наступления клинической беременности в результате ЭКО среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы наступления беременности в результате ЭКО</i>	<i>Беременность</i>		<i>p</i>
	<i>Наступила</i>	<i>Не наступила</i>	
Возраст (в годах)	34 [30-37]	35 [31-39]	< 0.001
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	40 [30-40]	< 0.001
Объём эякулята (мл)	3 [2.3-3.9]	3 [2.2-3.6]	0.092
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	52 [32-76]	51 [34-72]	0.561
Количество сперматозоидов (млн)	148 [99-227]	144 [89-218]	0.191
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	15 [9-21]	15 [9-19]	0.096
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	31 [27-37]	31 [27-37]	0.866
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	48 [40-55]	46 [39-54]	0.056

Продолжение Таблицы 2

Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	6.5 [4-9]	6 [4-9]	0.024
Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	44 [38-53]	46 [38-54]	0.013
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	83 [46-133]	77 [41-126]	0.088
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	71 [40-119]	67 [37-111]	0.110
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	3 [1-5]	3 [1-5]	0.835
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.1 [0.1-0.2]	0.2 [0.1-0.3]	< 0.001
Возраст женщины (в годах)	32 [30-35]	33 [30-37]	< 0.001

Отобранные с помощью унивариатного анализа переменные были использованы для построения модели логистической регрессии. Результаты регрессионного анализа для выявления независимых предикторов наступления клинической беременности (Таблица 3). Помимо гинекологических факторов, наиболее важными и статистически значимыми предикторами оказались агглютинация сперматозоидов (ОВ = 0.751; 95% ДИ 0.613-0.919; $p = 0.005$) и время разжижения эякулята (ОВ = 0.956; 95% ДИ 0.930-0.983; $p = 0.002$).

Таблица 3 – Результаты регрессионного анализа предикторов наступления клинической беременности в результате попытки ЭКО

<i>Предикторы наступления беременности в результате ЭКО</i>	<i>ОВ</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Возраст мужчины	0.990	0.970-1.011	0.345
Время разжижения эякулята	0.956	0.930-0.983	0.002

Продолжение Таблицы 3

Доля сперматозоидов с подвижностью категории С	1.005	0.984-1.026	0.638
Доля сперматозоидов с подвижностью категории D	0.994	0.986-1.002	0.124
Агглютинация сперматозоидов	0.751	0.613-0.919	0.005
Концентрация лейкоцитов в эякуляте	0.958	0.841-1.092	0.524
Возраст женщины	0.952	0.927-0.977	< 0.001
Трубный фактор бесплодия	1.492	1.079-2.063	0.015
Низкий овариальный резерв	0.880	0.536-1.446	0.614

2. Результаты поиска прогностических факторов рождения ребёнка после экстракорпорального оплодотворения

Был проведён унивариатный анализ с целью поиска возможных предикторов рождения ребёнка в результате ЭКО. Результаты анализа среди категориальных переменных (Таблица 4).

Помимо нескольких гинекологических факторов (низкий овариальный резерв, трубный фактор бесплодия), значимым предиктором оказалась агглютинация сперматозоидов ($p < 0.001$).

Таблица 4 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов рождения ребёнка в результате ЭКО среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы рождения ребёнка в результате ЭКО</i>		<i>Частота рождения ребёнка</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	11.6% (17 / 147)	0.361
	Нет	13.0% (256 / 1966)	
Астенозооспермия	Да	12.0% (25 / 209)	0.379
	Нет	13.0% (248 / 1904)	

Продолжение Таблицы 4

Тератозооспермия	Да	13.7% (165 / 1203)	0.117
	Нет	11.9% (108 / 910)	
Вискозипатия эякулята	Да	13.5% (47 / 348)	0.389
	Нет	12.8% (226 / 1765)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	9.9% (80 / 810)	< 0.001
	Нет	14.8% (193 / 1303)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндомиоз	Да	11.5% (9 / 78)	0.437
	Нет	13.0% (264 / 2035)	
Миома матки	Да	11.1% (1 / 9)	0.672
	Нет	12.9% (272 / 2104)	
Трубный фактор бесплодия	Да	13.5% (232 / 1714)	0.045
	Нет	10.3% (41 / 399)	
Низкий овариальный резерв	Да	6.4% (10 / 155)	0.006
	Нет	13.4% (263 / 1958)	
Синдром поликистозных яичников	Да	12.2% (17 / 139)	0.463
	Нет	13.0% (256 / 1974)	

В Таблице 5 показаны результаты унивариатного анализа для количественных переменных. В циклах, которые привели и не привели к рождению ребёнка, отмечались различия по распределению таких переменных, как возраст партнёров, время разжижения эякулята, объём эякулята, концентрация и общее количество сперматозоидов, доля сперматозоидов с подвижностью категории С и D, общее количество подвижных и прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также концентрация лейкоцитов в эякуляте, хотя разница по этим параметрам не всегда была ощутимой с клинической точки зрения.

Вышеперечисленные категориальные и количественные переменные с подтверждённой статистической значимостью были включены в модель логистической регрессии для

определения независимых предикторов рождения ребёнка в результате попытки ЭКО. Результаты регрессионного анализа продемонстрированы в таблице 6. Значимыми независимыми предикторами оказались время разжижения эякулята (ОВ = 0.963; 95% ДИ 0.941-0.986; $p = 0.002$), агглютинация сперматозоидов (ОВ = 0.562; 95% ДИ 0.451-0.700; $p < 0.001$), а также несколько женских факторов (возраст женщины, трубное бесплодие, низкий овариальный резерв).

Таблица 5 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов рождения ребёнка в результате ЭКО среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы рождения ребёнка в результате ЭКО</i>	<i>Циклы ЭКО</i>		<i>P</i>
	<i>Привели к родам</i>	<i>Не привели к родам</i>	
Возраст (в годах)	34 [30-37]	35 [31-39]	0.002
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	45 [30-50]	< 0.001
Объём эякулята (мл)	3.1 [2.5-4]	3 [2.2-3.6]	0.020
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	54 [36-79]	51 [34-73]	0.020
Количество сперматозоидов (млн)	156 [108-242]	143 [88-217]	0.003
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	16 [9-21]	15 [9-19]	0.062
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	31 [27-36]	31 [27-37]	0.459
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	48 [40-56]	47 [39-54]	0.158
Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	7 [4-9]	6 [4-9]	0.004

Продолжение Таблицы 5

Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	37 [44-59]	46 [38-54]	0.031
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	87 [54-146]	76 [43-126]	0.003
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	76 [43-125]	67 [36-112]	0.005
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	3 [1-5]	3 [1-5]	0.702
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.1 [0.1-0.2]	0.2 [0.1-0.3]	< 0.001
Возраст женщины (в годах)	32 [30-35]	33 [30-37]	< 0.001

Таблица 6 – Результаты регрессионного анализа предикторов рождения ребёнка в результате попытки ЭКО

<i>Предикторы рождения ребёнка в результате ЭКО</i>	<i>ОВ</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Возраст мужчины	1.001	0.981-1.022	0.906
Объём эякулята	1.012	0.927-1.105	0.796
Время разжижения эякулята	0.963	0.941-0.986	0.002
Концентрация сперматозоидов	1.002	0.997-1.007	0.376
Доля сперматозоидов с подвижностью категории С	0.987	0.962-1.012	0.296
Доля сперматозоидов с подвижностью категории D	1.003	0.994-1.011	0.537
Общее количество подвижных сперматозоидов	1.007	0.997-1.017	0.150
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов	0.991	0.980-1.002	0.127

Продолжение Таблицы 6

Агглютинация сперматозоидов	0.562	0.451-0.700	< 0.001
Концентрация лейкоцитов в эякуляте	0.941	0.841-1.053	0.292
Возраст женщины	0.943	0.918-0.968	< 0.001
Трубный фактор бесплодия	1.548	1.190-2.016	0.001
Низкий овариальный резерв	0.429	0.240-0.768	0.004

Прогностические факторы результативности экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит.

1. Результаты поиска прогностических факторов наступления клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида

В Таблице 7 представлены результаты унивариатного анализа для поиска предикторов клинической беременности после ЭКО-ICSI среди категориальных переменных. Значимыми предикторами среди показателей спермограммы оказалась агглютинация сперматозоидов ($p < 0.001$), вискозипатия эякулята ($p = 0.031$) и олигозооспермия ($p = 0.033$). В Таблице 8 показаны результаты унивариатного анализа среди количественных переменных.

Таблица 7 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов наступления клинической беременности после ЭКО-ICSI среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы наступления клинической беременности после ЭКО-ICSI</i>		<i>Частота наступления беременности</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	19.5% (195 / 1001)	0.033
	Нет	22.4% (540 / 2412)	
Астенозооспермия	Да	21.9% (203 / 928)	0.401
	Нет	21.4% (532 / 2485)	

Продолжение Таблицы 7

Тератозооспермия	Да	21.1% (407 / 1927)	0.265
	Нет	22.1% (328 / 1486)	
Вискозипатия эякулята	Да	18.8% (127 / 674)	0.031
	Нет	22.2% (608 / 2739)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	17.7% (225 / 1269)	< 0.001
	Нет	23.8% (510 / 2144)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	19.3% (18 / 93)	0.355
	Нет	21.6% (717 / 3320)	
Миома матки	Да	23.2% (20 / 86)	0.389
	Нет	21.5% (715 / 3327)	
Трубный фактор бесплодия	Да	20.8% (570 / 2742)	0.019
	Нет	24.6% (165 / 671)	
Низкий овариальный резерв	Да	18.5% (35 / 189)	0.172
	Нет	21.7% (700 / 3224)	
Синдром поликистозных яичников	Да	23.4% (34 / 145)	0.314
	Нет	21.4% (701 / 3268)	

Таблица 8 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов наступления клинической беременности в результате ЭКО-ICSI среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы наступления беременности в результате ЭКО</i>	<i>Беременность</i>		<i>p</i>
	<i>Наступила</i>	<i>Не наступила</i>	
Возраст (в годах)	35 [32-39.5]	36 [32-41]	< 0.001
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	40 [30-40]	< 0.001

Продолжение Таблицы 8

Объём эякулята (мл)	2.8 [2-3.6]	2.9 [2-3.6]	0.894
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	36 [16-63]	35 [14-62]	0.392
Количество сперматозоидов (млн)	96 [42-187]	91 [36-174]	0.156
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	11 [4-18]	11 [4-17]	0.762
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	27 [20-32]	28 [21-34]	0.047
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	40 [27-50]	40 [29-51]	0.395
Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	7 [5-11]	7 [5-10]	0.369
Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	51 [42-63]	51 [41-62]	0.813
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	43 [15-99]	43 [14-94]	0.357
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	35 [11-81]	35 [10-79]	0.526
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	3 [1-5]	3 [1-5]	0.801
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.1 [0.1-0.3]	0.1 [0.1-0.4]	0.049
Возраст женщины (в годах)	33 [30-36]	34 [30-38]	< 0.001

Переменные, отобранные с помощью унивариатного анализа, были использованы для построения модели логистической регрессии. Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 9. Помимо возраста женщины, статистически значимыми предикторами оказались агглютинация сперматозоидов (ОВ = 0.701; 95% ДИ 0.589-0.834; $p < 0.001$), время разжижения эякулята (ОВ = 0.967; 95% ДИ 0.949-0.986; $p = 0.001$) и доля сперматозоидов с подвижностью категории В (ОВ = 0.989; 95% ДИ 0.981-0.998; $p = 0.012$).

Таблица 9 – Результаты регрессионного анализа предикторов наступления клинической беременности в результате попытки ЭКО-ICSI

<i>Предикторы наступления беременности в результате ЭКО-ICSI</i>	<i>ОВ</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Возраст мужчины	1.009	0.993-1.025	0.295
Время разжижения эякулята	0.967	0.949-0.986	0.001
Олигозооспермия	0.850	0.693-1.043	0.120
Вискозипатия эякулята	0.817	0.656-1.016	0.070
Доля сперматозоидов с подвижностью категории В	0.989	0.981-0.998	0.012
Агглютинация сперматозоидов	0.701	0.589-0.834	< 0.001
Концентрация лейкоцитов в эякуляте	1.031	0.979-1.085	0.250
Возраст женщины	0.937	0.918-0.957	< 0.001
Трубный фактор бесплодия	0.896	0.731-1.099	0.293

2. Результаты поиска прогностических факторов рождения ребёнка после экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида.

Проведён унивариатный анализ для поиска возможных предикторов рождения ребёнка в результате ЭКО-ICSI (Таблица 10). Помимо нескольких гинекологических факторов (низкий овариальный резерв, трубный фактор бесплодия), значимым предиктором оказалась агглютинация сперматозоидов ($p < 0.001$).

В Таблице 11 показаны результаты унивариатного анализа для количественных переменных. В циклах, которые привели и не привели к рождению ребёнка, отмечались различия по возрасту партнёров, времени разжижения эякулята, количеству сперматозоидов и концентрации лейкоцитов в эякуляте.

Статистически значимые при унивариатном анализе категориальные и количественные переменные были включены в модель логистической регрессии для определения независимых предикторов рождения ребёнка в результате попытки ЭКО-ICSI. Результаты регрессионного анализа представлены в Таблице 12. Кроме женских факторов (возраст женщины, трубный

фактор бесплодия и низкий овариальный резерв) значимыми предикторами оказались время разжижения эякулята (ОВ = 0.965; 95% ДИ 0.943-0.987; $p = 0.002$) и агглютинация сперматозоидов (ОВ = 0.563; 95% ДИ 0.453-0.700; $p < 0.001$).

Таблица 10 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов рождения ребёнка в результате ЭКО-ICSI среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы рождения ребёнка в результате ЭКО-ICSI</i>		<i>Частота рождения ребёнка</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	11.0% (105 / 952)	0.015
	Нет	13.9% (320 / 2305)	
Астенозооспермия	Да	12.9% (114 / 883)	0.469
	Нет	13.1% (311 / 2374)	
Тератозооспермия	Да	12.9% (238 / 1847)	0.395
	Нет	13.3% (187 / 1410)	
Вискозипатия эякулята	Да	11.6% (75 / 647)	0.121
	Нет	13.4% (350 / 2610)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	9.5% (118 / 1240)	< 0.001
	Нет	15.2% (307 / 2017)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	13.2% (12 / 91)	0.532
	Нет	13.0% (413 / 3166)	
Миома матки	Да	18.6% (16 / 86)	0.087
	Нет	12.9% (409 / 3161)	
Трубный фактор бесплодия	Да	12.1% (316 / 2610)	0.001
	Нет	17.1% (109 / 637)	

Продолжение Таблицы 10

Низкий овариальный резерв	Да	8.3% (15 / 181)	0.028
	Нет	13.4% (410 / 3066)	
Синдром поликистозных яичников	Да	15.7% (22 / 140)	0.201
	Нет	13.0% (403 / 3107)	

Таблица 11 – Результаты унивариантного анализа потенциальных предикторов рождения ребёнка в результате ЭКО-ICSI среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы рождения ребёнка в результате ЭКО-ICSI</i>	<i>Циклы ЭКО-ICSI</i>		<i>P</i>
	<i>Привели к родам</i>	<i>Не привели к родам</i>	
Возраст (в годах)	35 [31-39]	36 [32-41]	< 0.001
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [25-30]	30 [30-30]	< 0.001
Объём эякулята (мл)	2.8 [2-3.6]	2.9 [2-3.6]	0.867
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	38 [17-66]	36 [14-63]	0.066
Количество сперматозоидов (млн)	101 [45-192]	92 [36-178]	0.026
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	11 [5-19]	11 [4-17]	0.147
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	27 [21-32]	28 [21-34]	0.118
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	41 [29-51]	40 [29-51]	0.901
Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	7 [5-10]	7 [5-10]	0.956

Продолжение Таблицы 11

Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	51 [40-63]	52 [41-62]	0.497
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	48 [16-108]	44 [14-95]	0.084
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	38 [13-93]	35 [10-79]	0.131
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	3 [1-5]	3 [1-5]	0.672
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.1 [0-0.3]	0.2 [0.1-0.4]	< 0.001
Возраст женщины (в годах)	32 [30-36]	34 [30-38]	< 0.001

Таблица 12 – Результаты регрессионного анализа предикторов рождения ребёнка в результате попытки ЭКО-ICSI

<i>Предикторы рождения ребёнка в результате ЭКО-ICSI</i>	<i>ОВ</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Возраст мужчины	1.003	0.983-1.023	0.806
Время разжижения эякулята	0.965	0.943-0.987	0.002
Олигозооспермия	1.068	0.809-1.411	0.642
Количество сперматозоидов	1.000	0.999-1.001	0.685
Агглютинация сперматозоидов	0.563	0.453-0.700	< 0.001
Концентрация лейкоцитов в эякуляте	0.941	0.841-1.052	0.285
Возраст женщины	0.943	0.918-0.968	< 0.001
Трубный фактор бесплодия	0.654	0.503-0.849	0.001
Низкий овариальный резерв	0.424	0.237-0.758	0.004

ВЫВОДЫ

1. Степень агглютинации сперматозоидов отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа (ОВ = 0.820; 95% ДИ 0.677-0.994; $p = 0.043$), клинической беременности (ОВ = 0.751; 95% ДИ 0.613-0.919; $p = 0.005$) и рождения ребенка (ОВ = 0.562; 95% ДИ 0.451-0.700; $p < 0.001$) в программах ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI (ОВ = 0.721; 95% ДИ 0.615-0.846; $p < 0.001$), (ОВ = 0.701; 95% ДИ 0.589-0.834; $p < 0.001$), (ОВ = 1.719; 95% ДИ 1.220-2.422; $p = 0.002$), а так же увеличивает частоту невынашивания беременности в программе ВРТ методом ЭКО-ICSI (ОВ = 1.719; 95% ДИ 1.220-2.422; $p = 0.002$).
2. Олигозооспермия отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа (ОВ = 1.641; 95% ДИ 1.155-2.330; $p = 0.006$) в программах ВРТ методом ЭКО.
3. Время разжижения эякулята отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа (ОВ = 0.963; 95% ДИ 0.937-0.988; $p = 0.005$), клинической беременности (ОВ = 0.956; 95% ДИ 0.930-0.983; $p = 0.002$) в программах ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI (ОВ = 0.982; 95% ДИ 0.964-0.999; $p = 0.042$) и (ОВ = 0.967; 95% ДИ 0.949-0.986; $p = 0.001$) соответственно, а также отрицательно влияет на рождения ребенка (ОВ = 0.963; 95% ДИ 0.941-0.986; $p = 0.002$) в программе ВРТ методом ЭКО.
4. Вискозипатия эякулята отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа (ОВ = 0.779; 95% ДИ 0.638-0.951; $p = 0.014$) в программах ВРТ методом ЭКО-ICSI
5. Доля сперматозоидов с подвижностью категории А положительно влияет на внутриматочную беременность (ОВ = 0.932; 95% ДИ 0.886-0.979; $p = 0.006$) в программах ВРТ методом ЭКО. Доля сперматозоидов с подвижностью категории В отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа (ОВ = 0.989; 95% ДИ 0.981-0.998; $p = 0.012$), в программах ВРТ методом ЭКО-ICSI
6. Концентрация лейкоцитов и количество морфологически нормальных сперматозоидов не влияет на исходы в программе ВРТ методами ЭКО, ЭКО-ICSI

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При консультации супружеских пар с диагнозом бесплодие, планирующие вступление в программу ВРТ методом ЭКО и ICSI, андрологи должны руководствоваться тем, что благоприятный исход программ ЭКО и ICSI зависит от степени агглютинации, вязкости сперматозоидов, подвижности сперматозоидов и олигозооспермии.

2. Андрологи должны стремиться улучшить вышеуказанные результаты различными методами лечения для увеличения количества благоприятного исхода ВРТ методами ЭКО, ЭКО-ICSI
3. Лейкоспермия и тератозооспермия не ассоциирована с положительными и отрицательными исходами в программе ВРТ методами ЭКО, ЭКО-ICSI
4. В связи с отрицательным влиянием степени агглютинации, вязкости сперматозоидов и олигоозоспермии на результаты ВРТ методами ЭКО, ЭКО-ICSI перед вступлением в программу ЭКО супружеские пары с данными спермиологическими синдромами должны быть проинформированы лечащим врачом о возможных рисках течения и исходов беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., **Наумов Н.П.**, Гасанов Н.Г. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий // **Андрология и генитальная хирургия.** – 2017. – 18(3). – С. 28-36.
2. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Полозов В.В., **Наумов Н.П.**, Гасанов Н.Г. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы. // **Андрология и генитальная хирургия.** – 2018. – 19(2). – С. 82-87.
3. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Овчинников Р.И., **Наумов Н.П.**, Шатылко Т.В. Роль методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий // **Андрология и генитальная хирургия.** – 2018. – 19(3). – С. 27-34.
4. Андрология для урологов. Клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. Научный редактор **Н.П. Наумов.** М.: Медконгресс, – 2019. – С. 40-41
5. **Наумов Н.П.**, Шатылко Т.В., Гамидов С.И. и др. Агглютинация сперматозоидов и время разжижения эякулята как негативный прогностический фактор при ICSI. // **Андрология и генитальная хирургия.** – 2022. – 23(3) – С. 57–67. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – Вспомогательные репродуктивные технологии

ЭКО – Экстракорпоральное оплодотворение

ICSI – Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида