

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Наумов Никита Петрович

**Влияние показателей спермограммы на результаты вспомогательных
репродуктивных технологий**

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Гамидов Сафаил Израил Оглы

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Введение. Бесплодие как важнейшая медико-социальная проблема. Роль мужского и женского фактора в развитии бесплодия. Современные методы лечения	12
1.2 Исторические аспекты. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в мире и в РФ	14
1.3 Эффективность ВРТ в России, США, странах Европы и Азии.....	17
1.4 Показатели фертильности мужчины и женщины и эффективность ВРТ в зависимости от состояния здоровья и имеющихся факторов риска неблагоприятных исходов (возраст, ожирение, курение, варикоцеле сопутствующие заболевания и другие).....	26
1.5 ВРТ при мужском бесплодии. Влияние качества спермы и показателей спермограммы на результаты ВРТ	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	43
2.1 Общие сведения.....	43
2.2 Обследование пациентов.....	45
2.3 Спермиологическое исследование эякулята	45
2.4 Диагностика наступления беременности.....	47
2.5 Статистический анализ полученных данных	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	49
3.1 Характеристика пациентов.....	49
3.2 Возрастная характеристика супружеских пар.....	50
3.3 Клинико-лабораторная характеристика мужчин в супружеской паре, включенных в программы ВРТ.....	50
3.4 Характеристики показателей спермограммы мужчин	52
3.5 Прогностические факторы результативности экстракорпорального оплодотворения	54
3.5.1 Результаты поиска прогностических факторов положительного ХГЧ-ответа после экстракорпорального оплодотворения.....	54
3.5.2 Результаты поиска прогностических факторов наступления клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения.....	59
3.5.3 Результаты поиска прогностических факторов рождения ребёнка после экстракорпорального оплодотворения	63

3.5.4 Результаты поиска прогностических факторов невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения	65
3.5.5 Результаты поиска прогностических факторов недоношенности при наступлении беременности в результате экстракорпорального оплодотворения	68
3.5.6 Результаты поиска прогностических факторов внематочной беременности после экстракорпорального оплодотворения	71
3.6 Прогностические факторы результативности экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит	75
3.6.1 Результаты поиска прогностических факторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО-ICSI	75
3.6.2 Результаты поиска прогностических факторов наступления клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида	79
3.6.3 Результаты поиска прогностических факторов рождения ребёнка после экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида	83
3.6.4 Результаты поиска прогностических факторов невынашивания беременности после ЭКО-ICSI	87
3.6.5 Результаты поиска прогностических факторов недоношенности при наступлении беременности в результате ЭКО-ICSI	91
3.6.6 Результаты поиска прогностических факторов внематочной беременности после ЭКО-ICSI	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бесплодие является важной медико-социальной проблемой, вследствие которой для бесплодных семей и общества в целом лежат далеко за пределами медицины [1]. 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 [2]. Подавляющее большинство бесплодных супружеских пар страдают от психологического стресса [3].

Согласно статистике, 50% случаев бесплодия связаны с мужским фактором, и 30-40% из них являются идиопатическими [4]. Основными причинами, вызывающими мужское бесплодие, являются: урогенитальные инфекции, генетические нарушения, крипторхизм, варикоцеле, гипогонадизм, эякуляторные нарушения, общие и системные заболевания, иммунологические факторы и идиопатическое бесплодие [5]. 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 [2]. В связи с этим применение ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) является одним из основных методов преодоления мужского бесплодия. Количественный вклад ВРТ в общую структуру рождаемости в России на 2006 год составлял 0,387% против 0,051 % в 1997 году, что говорит о медленной тенденции к увеличению [6]. ВРТ были внедрены в практику более 40 лет назад, эффективность одного цикла ВРТ по некоторым данным в популяции не превышает 34% [7]. Исследования показывают, что образ жизни (физическая активность, рацион

питания, курение) индекс массы тела (ИМТ), а также заболевания различной этиологии являются факторами, которые влияют на результаты ВРТ у бесплодных пар [8]. В продолжении разговора о неблагоприятных факторах с большой степенью очевидности можно говорить о негативном влиянии курения на фертильность как мужчины, так и женщины и, как следствие, на результаты ВРТ [9]. Согласно данным из Университета Монпелье, Франция, с 1 января 2010 года по 31 декабря 2015 года исследованию было включено 859 циклов ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) и 1632 цикла ICSI (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида). Возраст мужчины имел отрицательный эффект. Хотя было трудно устранить искажение результатов, связанные с возрастом партнерши. Показатель беременности был снижен в ЭКО и ICSI, когда мужчина был старше 51 года, а женщина старше 37 лет [10]. Варикоцеле еще один из факторов, неблагоприятно влияющих на фертильность. Результаты исследований показывают, что у больных, перенесших варикоцелэктомия, частота наступления клинической беременности в парах после ЭКО/ICSI выше, чем у пар без предшествующей варикоцелэктомии [11]. Так же варикоцелэктомия снижает фрагментацию ДНК сперматозоидов, тем самым повышая эффективность ВРТ [12]. Но в ту же очередь L. Robinson с соавторами (2012) в своем мета-анализе доказали, что повреждения ДНК будут связаны с повышенным риском выкидыша вне зависимости от метода ВРТ. 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 [13]. Может наблюдаться связь с отклонениями в спермограмме и неудачными исходами процедур ВРТ. К числу распространенных спермиологических синдромов относят – олигозооспермия, астенозооспермия и тератозооспермия [14]. 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) [15]. Одним из рисков, связанных с процедурой ICSI, является возможность получения хромосомных аномалий плода после инъекции несбалансированных сперматозоидов у мужчин с тяжелой олигоастенотератозооспермией [16]. 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 живорождений. В данном исследовании пиоспермия не превышала 2 млн\мл. Поэтому выводы авторов данного исследования не могут быть экстраполированы на все случаи пиоспермии [17].

ВРТ широко применяется во всем мире, но по-прежнему характеризуется значительными различиями в методах использования и эффективности. Серия ежегодных всемирных докладов Международного комитета по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий (ICMART) представляет собой важный инструмент для отслеживания тенденций в ВРТ и для предоставления клинических данных специалистам, органам здравоохранения, пациентам и широкой общественности. Всего за 2014 год лечения было зарегистрировано 1 629 179 циклов ВРТ. После условного исчисления данных для отсутствующих значений и центров, не предоставивших отчетность, в странах, представивших отчетность, приблизительно 1 929 905 циклов привели к рождению >439 039 детей в странах, представивших отчетность. Сегодня эффективность программ ВРТ в отношении рождения детей составляет всего лишь 25 %, что не удовлетворяет потребности бесплодных пар и специалистов ВРТ [18].

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 живорождения, здоровье детей, зачатых при помощи ВРТ.[19] 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.[20]

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 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 положительного 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 и задачи исследования

Цель – выявить спермиологические предикторы неудачных исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий у пар с мужским фактором бесплодия.

Для достижения этой цели были поставлены 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.

Личный вклад

Автор лично собирал данные исследований пар пациентов, включенных в исследование, провел систематизацию, статистическую обработку и анализ полученных данных.

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 исходами в программе ВРТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В данном исследовании была показана роль мужского фактора 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 невынашивания беременности.

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии Имени Академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология. В соответствии с областью исследования и темой диссертации, охватывающей проблемы мужского бесплодия, в диссертационном исследовании детализированы основные факторы риска неудачных исходов ВРТ в зависимости от показателей спермограммы. С помощью математического анализа определена степень воздействия каждого показателя на возможный исход ВРТ.

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, подкреплены 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.,

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.

Объём и структура и диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение. Бесплодие как важнейшая медико-социальная проблема.

Роль мужского и женского фактора в развитии бесплодия.

Современные методы лечения

Бесплодие определяется как неспособность достижения беременности после года регулярных незащищенных половых актов [21]. На сегодняшний день бесплодие является важной медико-социальной проблемой, последствия которой для бесплодных семей и общества в целом лежат далеко за медицинскими рамками [1]. 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 не только бесплодного человека, но и его партнера [2]. Подавляющее большинство бесплодных супружеских пар страдают от психологического стресса [3].

Ухудшение репродуктивных характеристик человека в конце XX века достигло уровня, способного ограничить рождаемость в обществе – по оценке Всемирной организации здравоохранения, в мире 60–80 миллионов пар не способны зачать ребенка без медицинской помощи, из них 4,5–5 млн в России, что составляет 15–20 % населения репродуктивного возраста [6].

L.M. Kessler с соавторами (2013) обращают внимание на то, что на сам фактор обращения за медицинской помощью при бесплодии влияют возраст, семейное положение, уровень образования, статус медицинского страхования, этническая и расовая принадлежность, религиозная направленность личности. А при терапевтическом прогнозе также следует учитывать уровень дохода и занятость пациента [22]. Среди причин бесплодия чаще всего называют мужской фактор, нарушения овуляции, патологию матки, непроходимость маточных труб, спаечные процессы в брюшной полости [21]. Большинство причин мужского

бесплодия определяются путем выявления аномальных значений спермограммы, но если спермограмма соответствует норме, то возникает необходимость выявления других причин [23]. Одним из таких ключевых факторов является проверка работы гипоталамо-гипофизарной системы [24].

В результате кросс-секционного исследования, проведенного L.M. Kessler с соавторами (2013) было отобрано 4558 состоящих в официальном или гражданском браке женщин в возрасте от 25 до 44 лет. Из них 623 женщины (13,7%), сообщили о проблеме бесплодия, 328 из них принимали участие в различных терапевтических программах по лечению бесплодия. Примерно 50% женщин предпочитали консервативное лечение, и только небольшая часть была готова использовать передовые вспомогательные репродуктивные технологии, такие как экстракорпоральное оплодотворение [22].

Согласно статистике, 45-50% случаев бесплодия связаны с мужским фактором, и 30-45% из них являются идиопатическими [4]. Идиопатическое бесплодие или бесплодие неясного генеза – это диагноз, о котором можно говорить в случаях, когда стандартные анализы спермограммы находятся в пределах нормальных значений, а физические или эндокринные нарушения не выявлены [5]. Считается, что идиопатическая недостаточность сперматогенеза, скорее всего, есть результат нескольких дискретных дефектов сперматогенеза, которые пока не удалось выявить [25].

Наиболее распространёнными причинами так называемого идиопатического бесплодия, могут являться неизвестные на сегодняшний день генетические, и иммунологические факторы. Нельзя также исключать инфекционную составляющую, где особое значение необходимо уделить TORCH-инфекциям. Соматические заболевания и уровень общего гомеостаза мужчин также необходимо учитывать [26]. Стоит отметить, что современная андрология может выявить клеточные и субклеточные дисфункции сперматозоида, которые могут объяснить субфертильность в таких случаях [5]. Но даже в категории олигозооспермии и азооспермии на фоне нормального уровня гонадотропинов, где бесплодие можно ошибочно интерпретировать как идиопатическое, пациенты

могут иметь поддающиеся лечению причины, такие как обструкция семявыносящих путей или ретроградная эякуляция [27].

Медикаментозное лечение при идиопатическом бесплодии как правило носит эмпирический характер [24]. На сегодняшний день оно включает в себя множество методов, ни один из которых в полной мере не доказал свою эффективность. Среди этих методов гормональная терапия, иглоукалывание, фитотерапия и фармакопунктура [4,25]. Эмпирическое лечение идиопатической олигоспермии не доказало свою эффективность, поэтому при выборе терапии идиопатического бесплодия основные усилия должны быть направлены на установление точного диагноза [1].

Среди ВРТ при мужском бесплодии процедурой первой линии можно рассматривать внутриматочную инсеминацию (ВМИ). Этот метод применим в случае, 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 оплодотворения (ЭКО). Когда сперматозоиды отсутствуют в эякуляте, то сперматозоиды можно получить хирургическим путем. Они будут извлекаться из яичка или его придатка, а затем выполняется интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ICSI) [28].

Таким образом, на сегодняшний день в оценке и лечении мужского бесплодия можно обозначить целый ряд проблем: отсутствие стандартных тестов для оценки фертильности, неполное знание патофизиологии бесплодия, нехватка специалистов в области андрологии и мужского бесплодия, а также недостаток необходимых технических ресурсов. В этот список можно добавить отсутствие проверенных методов фармакотерапии [2].

1.2 Исторические аспекты. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в мире и в РФ

Основоположниками современного метода ЭКО являются британские ученые - биолог (эмбриолог) Р. Эдвардс и акушер-гинеколог П. Стептоу, которые в 1978

г. первые успешно провели операцию ЭКО у пациентки Лесли Браун с абсолютным трубным фактором бесплодия, в результате которой у нее родилась дочь Луиза [29].

Данное событие явилось революционным в мире медицины. Ему предшествовали годы напряженной работы. Долгожданная удача пришла только после более чем 600 неудачных попыток переносов эмбрионов, которые проводились на женщинах-добровольцах в естественных (нестимулированных) циклах. Имя Луизы Браун для гинекологов всего мира является знаковым. А в 2004 г. Луиза родила своего первого ребенка, который был зачат естественным путем. Рождение Луизы вызвало широкий общественный интерес к области ВРТ, который остается высоким и по сей день [30]. Когда в 1986 году была введена система учета ВРТ, то уже 752 пациентам было проведено ЭКО. В 1991 году таких пациентов было уже 10 000, а в 2011 году это число увеличилось до 269 654 [3]. В 1983 родился первый ребенок, зачатый с помощью экстракорпорального оплодотворения, в 1985 – с помощью переноса гамет в маточные трубы (GIFT технология), а в 1989 году впервые успешно была применена технологии криоконсервации эмбриона. В 1994 родился первый ребенок, зачатый с помощью ICSI. В 2001 первый ребенок родился от искусственного оплодотворения после криоконсервации из зрелых ооцитов. Таким образом, за 20 лет существования ВРТ наблюдался значимый прогресс в этой области [31]

На 2007 год по данным перекрестного исследования доступности, эффективности и безопасности ВРТ процедур, проведенного в 55 странах мира, из общего количества процедур 65,2% составляли процедуры ICSI [32].

Начиная с 1993 года возраст женщин, желающих иметь ребенка, показывал стойкую тенденцию к увеличению. Например, в Швейцарии с 1993 года в 2 раза выросла доля женщин, родивших в возрасте от 35-39 лет, и в 3 раза выросло число женщин, родивших в возрасте 40 лет и старше. Число женщин, родивших в возрасте младше 30 лет, напротив, уменьшилась с 50% в 1993 году до 33% в 2012 году. Это демографическая тенденция отразилась на увеличении числа процедур ВРТ (в 2012 году 2,2%) и многоплодных родов (в 2012 году 17,6%) [33]. В США в

2012 году было проведено 157 635 процедур ВРТ. Общее количество родов при этом составило 51 261, а общее число новорожденных 65 015. В целом, вклад ВРТ в общее количество новорожденных составил 1,5% от общего количества младенцев [31].

На сегодняшний день доступность, эффективность и безопасность ВРТ заметно различаются в разных странах. В целом, увеличилось частота применения ICSI, доля переносов одного эмбриона (SET-перенос) и доля переносов размороженных эмбрионов (FET-перенос), что приводит к снижению количества многоплодных беременностей и количества преждевременных родов [18].

Первый ребенок (девочка), зачатый с помощью ЭКО в России (СССР), появился на свет в феврале 1986 году в лаборатории Б.В. Леонова, а в 1987 году была одобрена программа искусственной инсеминации спермой донора. С 1994 года были разрешены ЭКО и перенос замороженных эмбрионов. К 2003 году в число новых программ были введены инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита, донорство спермы и яйцеклеток, а также суррогатное материнство. В 2007 году 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 100 000 женщин в год), Финляндии (1080) и Австралии (954), а самый низкий уровень – в США (237), Новой Зеландии (328) и Великобритании (396). Интенсивному развитию технологий ВРТ в России мешает дороговизна процедур и серьезные временные затраты. Как следствие, возрастная структура российских пациенток отличается от структуры естественных рождений: 75–80 % естественных родов приходится на женщин, не достигших 30 лет, а 55–60 % ВРТ-рождаемости на тех, кому больше 35. Количественный вклад ВРТ технологий в общую структуру рождаемости в России на 2006 год составлял 0,387 против 0,051 % в 1997 году, что говорит о медленной тенденции к увеличению [6].

Несмотря на то, что классическое экстракорпоральное оплодотворение было

разработано около 40 лет назад, этот метод до сих пор остается недоступным для значительной части бесплодных супружеских пар во всем мире. Это объясняется отсутствием специализированных клиник в некоторых странах и высокой стоимостью процедуры. На данный момент усилия медиков направлены на то, чтобы увеличить количество лечебных циклов искусственного оплодотворения, а также сделать программы менее дорогостоящими [7].

1.3 Эффективность ВРТ в России, США, странах Европы и Азии

Согласно данным Европейской ассоциации репродуктологов, на 2010 год в Европе было проведено более 290 000 циклов ВРТ, в США — более 110 000, а в России — около 10 000 за год. При этом эффективность ВРТ (количество живорождённых детей в соотношении с количеством перенесенных эмбрионов) не превышает в среднем 25,5 % [34].

Согласно данным European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), несмотря на некоторые колебания, из года в год общее число процедур ВРТ продолжает расти, но эффективность при этом остается на том же уровне. В общей сложности было проанализировано 369 081 циклов ВРТ (в среднем 1252 цикла на миллион жителей). Для всех циклов эффективность ВРТ и процент рождений оставался достаточно стабильным – 29,4% в 2012 году и 29,1% в 2011 году; 33,8% в 2012 году и 33,2% в 2011 году. Для метода ICSI соответствующие показатели также были приблизительно на одном уровне – 27,8% и 27,9% в 2011 году, 32,3% и 31,8% в 2012 году. Эффективность процедуры переноса одного эмбриона увеличилась до 23,1% в 2012 году против 21,3% в 2011 году. Пропорции многоплодных беременностей после ЭКО и ICSI показали тенденцию к уменьшению: 17,9% в 2012 году, 19,2% в 2011 году и 20,6% в 2010 году. Вероятнее всего эта тенденция является результатом возрастающей популярности метода переноса одного эмбриона [35].

Эффективность ВРТ различна в зависимости от страны и связанных с этим

факторов (уровень развития медицины и науки, религиозные предпочтения, процент финансирования государством процедур ВРТ и других) [31]. Например, в Южной Корее за год было проведено 30 410 циклов ВРТ с получением ооцитов, 27 683 из которых были успешно оплодотворены. В 8826 циклах переноса свежего эмбриона клиническая беременность была подтверждена по УЗИ. Частота наступления беременности при переносе эмбриона составила 33,2%, и 30,6% при использовании метода стимуляции яичников. Самое распространенное количество перенесенных эмбрионов в процедурах переноса замороженных эмбрионов было три (38,1%), затем два (34,7%) и один (14,3%). Хотя общие клинические показатели беременности оказались ниже темпов, зарегистрированных в предыдущем году, (31,1% против 35,4%), в целом эффективность цикла была выше (33,2% против 32,9%) [36].

В Японии с 2007 по 2010 год количество проводимых процедур ВРТ увеличилось примерно в 1,5 раза (161 164 в 2007 году и 242 161 в 2010 году). Выросло количество проводимых процедур для пациентов старше 40 лет (31,2 % против 35,7% от общего количества пациентов). Общая частота наступления беременности оставалась стабильной в течение всего периода исследования: наступления беременности в результате подсадки эмбрионов по указанным годам составила 24,4 %, 21,9 %, 22,3 % и 21,9 % для свежих эмбрионов и 32,0 %, 32,1 %, 32,5 %, и 33,7 % для замороженных эмбрионов. Вырос показатель переноса одного эмбриона – 49,9 %, 63,6 %, 70,6 % и 73,0 %, что в результате привело к снижению количества многоплодных беременностей [37].

На эффективность ВРТ влияет множество факторов. Согласно данным ретроспективного когортного исследования, проведенного в США с 2000 по 2008 год, доля положительных перинатальных исходов среди общего количества возросла с 38,6% в 2000 году до 42,5% в 2008 году. Существенно снижают шансы на хороший исход следующие факторы: непроходимость маточных труб, расстройства овуляции, принадлежность к негроидной расе, а также возраст подсаженного эмбриона [23].

Решающую роль возраста матери отмечает В. Luke с соавторами (2012).

Проанализировав данные 246 740 женщин (140 859 рождений на 471 208 циклов) авторы отмечают, что эффективность ВРТ снижалась с увеличением возраста матери, а также при использовании метода ЭКО с аутологичными ооцитами [38].

В связи с возросшим в последние годы количеством процедур ВРТ и рожденных после этого детей по всему миру проблема оценки перинатального риска, исхода родов и состояния здоровья детей, рожденных после применения технологий ВРТ, становится очень актуальной. Характерными последствиями использования ВРТ считают многоплодие, недоношенность, угрозу прерывания и преждевременные роды, патологии плацентации, задержки внутриутробного развития, гипоксию плода [39]. Среди других последствий называют эпигенетические нарушения, онкологические заболевания [38]. (S.K. Feuer, L. Samarano, P.F. Rinaudo 2013). Многочисленные исследования посвящены поиску взаимосвязи между применением методов ВРТ, частотой возникновения врожденных пороков развития плода и неблагоприятным исходам родов [33,34,40–42].

Анализ литературы, проведенный J. Wen с соавторами (2012) показал, что 46 исследований из найденных 56 содержали данные о повышенном количестве врожденных дефектов у детей, зачатых методом ЭКО и/или ICSI в сравнении с естественно зачатыми детьми [43,44]. Исследование по типу случай-контроль, проведенное в Нью-Дели, выявило существенное отличие в показателях частоты преждевременных родов, рождения маловесных младенцев и неонатальных осложнений между детьми, зачатыми с помощью ВРТ и естественно зачатыми детьми. Скорректированное отношение шансов составило 21,6 (95% ДИ 4,3-112,9) для преждевременных родов; 6,0 (95% ДИ 1,1-43,8) для многоплодной беременности и 3,2 (95% ДИ 1,5-7,0) для кесарева сечения [45].

Анализ 30 когортных исследований, проведенный S. Pandey с соавторами (2012) показал, что процедуры ВРТ (ЭКО/ICSI), приводящие к одноплодной беременности, были связаны с более высоким риском анте-интранатального кровотечения: ОР (отношение рисков) 2,49 (ДИ 2,3-2,69), врожденных аномалий: ОР=1,67 (ДИ 1,32-2,09), гипертензивных нарушений беременности: ОР=1,49 (ДИ

1,39-1,59), преждевременным излитием околоплодных вод: ОР=1,16 (ДИ 1,07-1,26), необходимостью кесарева сечения: ОР=1,56 (ДИ 1,51-1,6), низким весом при рождении: ОР=1,65 (ДИ 1,56-1,75), перинатальной смертностью ОР=1,87 (ДИ 1,48-2,37), преждевременными родами: ОР=1,54 (ДИ 1,47-1,62), гестационным диабетом: ОР=1,48 (ДИ 1,33-1,66), и малым гестационным возрастом: ОР= 1,39 (ДИ 1,27-1,53) [46].

Однако S.D. McDonald с соавторами (2009) в своем исследовании, продолжавшемся 17 лет, отмечают, что после согласования и контроля за возрастом матери и учета других факторов можно говорить только о двух основных рисках - риске преждевременных родов ОР =1,84 (ДИ 1,54-2,21) и риске рождения ребенка с низкой массой тела ОР=1,60 (ДИ 1,29-1,98) [47].

Недавние исследования предположили, что искусственно зачатые люди имеют различные метаболические профили, которые предрасполагают к развитию сердечно-сосудистых патологий в зрелом возрасте. Исследования осложняются тем, что большинство взрослых людей, зачатых с помощью технологий ВРТ еще слишком молоды, чтобы можно было изучить последствия [48]. Тем не менее, частично это предположение нашло подтверждение в исследовании К. Tararbit с соавторами (2013). Повышенный риск развития сердечно сосудистых нарушений, а именно - развития синдрома гипоплазии левых отделов сердца, транспозиция магистральных артерий, тетрады Фалло (ТОФ) и коарктации аорты был отмечен у детей, зачатых при помощи ВРТ. Проанализировав данные о врожденных пороках развития за период 1987-2009 в Париже авторы выяснили, что процент детей с синдромом ТОФ был на 2,4 % больше среди искусственно зачатых детей (ICSI, ЭКО, метод индукции овуляции) чем среди детей, зачатых естественно. Статистически значимые ассоциации также были найдены для других врожденных пороков сердца [49].

В настоящее время, несмотря на противоречивость имеющихся в литературе данных, можно точно говорить о том, что дети, которые появились на свет благодаря программа ВРТ составляют существенную долю населения и непрерывный мониторинг их физического и психического здоровья необходим

для учета последствий ВРТ, развития и внедрения новых, более безопасных технологий [50].

На сегодняшний день вопрос о причинно-следственных связях между ВРТ и повышенными перинатальными рисками и исходами родов является весьма дискуссионным [48]. Очевидно, что большинство причин, вынуждающих пациента воспользоваться ВРТ, остаются и нередко в последующем мешают нормальному развитию беременности. И возможные риски от применения ВРТ могут частично быть связаны с показаниями для использования ВРТ, а не быть их причиной [51].

В литературе появляется все больше доказательств, что субфертильные пациенты, которые зачали после лечения бесплодия, имеют повышенные риски перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов родов. Кроме того, высокотехнологичные методы лечения бесплодия включают в себя множество сопутствующих клинических и биологических факторов риска. S.Palomba с соавторами (2016) считают, что каждая процедура с использованием высокотехнологичных методов лечения бесплодия может сыграть решающую роль в увеличении рисков беременности и перинатальных осложнений [52].

В. Luck с соавторами (2015) показали, что на эффективность ВРТ влияет причина обращения за медицинской помощью. И конкретные диагнозы имеют разное влияние на исход родов. Исследование, проведенное в штате Массачусетс с 2004 по 2008 год, было посвящено оценке возможных рисков после проведения процедуры ВРТ в зависимости от первичного диагноза бесплодия (мужской фактор, эндометриоз, нарушения овуляции, снижение овариального резерва яичников, непроходимость маточных труб, патологии матки, другие факторы, идиопатическое бесплодие). Было проанализировано 7354 беременности (5339 одноплодных, 2015 многоплодных, гестационный возраст не менее 20 недель, вес плода не менее 350 граммов). В результате исследования было выявлено, что риск рождения ребенка с низким весом, риск развития синдрома задержки развития плода, малого и большого гестационного возраста был приблизительно одинаковым во всех исследуемых группах. Зато существенно отличались риски

гестационного сахарного диабета: СОШ (скорректированное отношение шансов) 1,8 (ДИ1,35-1,41)), недоношенности: СОШ 1,36 (ДИ1,08-1,71), уровень дородовой госпитализации: СОШ 1,67 (ДИ 1,66-2,68) и процент первичного кесарева сечения: СОШ(1,96 (ДИ 1,15-3,36)[38].

Косвенно этот вывод подтверждает сравнительное исследование исходов родов фертильных, субфертильных и женщин, зачавших при помощи ВРТ, проведенное в штате Массачусетс. В общей сложности с 2004 по 2008 г. было проанализировано 334 628 исходов родов. Было выявлено, что при одноплодной беременности риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела был выше для искусственно зачатых детей по сравнению с субфертильной и фертильной группой. Но те же риски в субфертильной группе, хотя и были ниже, чем риски в группе женщин зачавших посредством ВРТ, были значительно выше чем в фертильной группе [40].

В настоящее время наиболее популярными методами ВРТ является ЭКО и/или ICSI, который считается хорошей альтернативой ЭКО в случае, когда причиной бесплодия пары является мужской фактор. В исследовании М. Eftekhar с соавторами (2012) была проведена сравнительная оценка этих двух методов в случаях, когда бесплодие возникает не в результате мужского фактора. Полученные результаты показали, что в группе ЭКО процент оплодотворения и имплантации был значительно выше, чем в ICSI группе (66,22% и 16,67% в группе ЭКО против 57,46% и 11,17% в группе ICSI соответственно). Химические и клинические показатели беременности были выше в группе ЭКО по сравнению с ICSI группой (42,9% против 27,3% и 35,7% и 21,5%, соответственно). Авторы делают вывод, что использование метода ICSI не улучшило показатели оплодотворения, имплантации и клинические показатели беременности и данный метод не рекомендуется в случаях, когда причиной бесплодия является женский фактор [53].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Вене, приняло участие 334 женщины, которые забеременели после ЭКО или ICSI процедур. Целью данного исследования было сравнить акушерские и перинатальные исходы

беременности женщин, зачавших с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и ICSI. Средний гестационный возраст ($p = 0,001$), вес при рождении ($p = 0,008$) и средние значения по шкале Апгар через 1 и через 10 минут после рождения младенца были значимо ниже в группе ICSI, чем в группе ЭКО. Кроме того, ICSI-зачатых детей пришлось чаще госпитализировать в реанимационное отделение ($p = 0,004$). Перинатальные риски – преждевременное излитие околоплодных вод, цервикальная недостаточность, преждевременное сокращение матки и потребность в материнской госпитализации во время беременности встречались чаще после ЭКО. Если сравнивать ЭКО и ICSI-индуцированные беременности, то по результатам этого исследования видно, что ход беременности будет сложнее после ЭКО, в то время как ICSI более негативно влияет на исход родов [54]. В ретроспективное исследование в Болонье были включены 243 респондента, которые были разделены на три группы, в зависимости от метода оплодотворения и качества спермы: 1 группа – ЭКО (женский фактор) – 101 пациент; 2 группа – ICSI (женский фактор) – 50; 3 группа – ICSI (мужской фактор) – 92. Частота оплодотворения в этих трех группах составила соответственно 65,3%, 66% и 58,7%; доля эмбрионов хорошего качества 54,7%, 56,7% и 57,1%, было имплантировано 8,9%, 10%, 8,2% соответственно. Скорость дегенерации ооцитов из-за механических повреждений была выше в ICSI группах (8% и 6,5%, соответственно) по сравнению с группой ЭКО. Был сделан вывод, что обычное ЭКО и ICSI имеют схожие репродуктивные исходы и выбор метода оплодотворения должен быть основан в первую очередь на качестве спермы, в сочетании с анамнезом пациента [55].

Систематический обзор литературы (с 2007 по 2014 год), проведенный А.А. Nardelli с соавторами выявил, что ЭКО показало значительные преимущества в сравнении с ICSI среди пар с эндометриозом или необъяснимым бесплодием. Возможные осложнения при ЭКО/ICSI могут быть сведены к минимуму за счет предварительных процедур, но они часто влияют на эффективность зачатия [56].

Целью еще одного исследования было сравнить исходы родов у женщин, зачавших при помощи ICSI и IMSI метода. Мета-анализ результатов показал

отсутствие существенной разницы в частоте оплодотворения между ICSI и IMSI группами. Значительно лучшая приживаемость имплантируемого материала: ОШ (отношение шансов) 2,72 (ДИ 1,5-4,95) и более высокая частота наступления беременности: ОШ 3,12 (1,55-6,26) наблюдалась в циклах IMSI. Кроме того, значительно снизился показатель прерывания беременности (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,23-0,78) в циклах IMSI по сравнению с ICSI. Сводные данные по циклам IMSI демонстрируют статистически значимое улучшение показателей имплантации и беременности и статистически значимое снижение показателей выкидышей [57].

Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что дети, зачатые с помощью ВРТ, находятся в зоне риска по фактору отклонений в развитии. Но на данный момент можно говорить о том, что некоторые из ранее обозначенных рисков могут быть завышены, так как учитывают многоплодные беременности и гестационный возраст при родах. Оба этих фактора являются независимыми от ВРТ факторами риска [58]. Сфера ВРТ, несмотря на наметившуюся в последние годы тенденцию, по-прежнему остается неприемлемо высоким уровнем многоплодных родов и, как следствие, неблагоприятных перинатальных исходов. Количество переносимых эмбрионов является важным фактором ятрогенного увеличения многоплодных беременностей и в значительной мере связано с уровнем перинатальной заболеваемости и смертности [18].

О проблеме недостаточного учета детей, родившихся с помощью ВРТ говорит М.Е. Thoma с соавторами (2014). По результатам отчетов в 27 штатах было выявлено, что на 1 января 2011 года было зарегистрировано 0,7% младенцев, родившихся при помощи технологий ВРТ. При этом реально их родилось в 2,06 раз больше (1,44%). Причины заниженных показателей не выявлялись, однако отмечено, что такая большая неточность оказывает большое влияние на выявление показателей эффективности ВРТ [59]. Среди причин не столь высокой эффективности ВРТ можно назвать также плохой контакт лечащего врача и пациента на этапе отбора и обследования. По этой же причине осуществить должную подготовку пациенток к лечению не всегда представляется возможным. Установление прямого контакта между специалистами отделений

ВРТ и врачами, проводящими отбор и обследование пациентов в регионах, введение возрастного порога на процедуры ВРТ – это мероприятия, которые могут повысить эффективность работы по достижению желаемого результата [42,60].

Несмотря на то, что эффективность вспомогательных репродуктивных технологий за последние годы значительно выросла, она очень далека от 100%. И ключевым вопросом в этой области является точная предварительная оценка сперматозоида и яйцеклетки, эмбрионов и качества эндометрия для того, чтобы определить фактическую вероятность добиться успеха. Для этого необходимо использовать новейшие достижения науки, одним из которых на сегодняшний день можно назвать использование возможностей омиксных технологий, включающих в себя геномику, транскриптомику, протеомику и метаболомику.

Исследования, посвященные долговременным последствиям ВРТ практически отсутствуют в литературе. Попытка подобного наблюдения описана R. MozafariKermani с соавторами (2012). В их исследовании приняло участие 400 младенцев из Тегерана, зачатых при помощи ВРТ. После рождения дети до года несколько раз были обследованы педиатром на предмет выявления врожденных аномалий. Было выявлено: 10% аномалий кожи, 6,2% мочеполовой системы, 5,2% аномалий желудочно-кишечного тракта, 3,2% офтальмологических аномалий и 2% аномалий сердечно-сосудистой системы. Среди основных дефектов отмечены паховая грыжа, открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, дисплазия тазобедренного сустава, стеноз слезных протоков, гидронефроз, крипторхизм, стеноз лоханочно-мочеточникового соединения. В общей сложности 7% ЭКО и ICSI детей имели одну из вышеупомянутых врожденных аномалий. Этот показатель более чем в 2 раза выше, чем у младенцев, зачатых естественным путем (2%-3%) [61]. Специфическим последствием методов ВРТ можно назвать появление на свет более одного ребенка [62] и повышенный, вследствие подсадки сразу нескольких эмбрионов, риск внематочной беременности [63].

AliceR. и соавторы также изучали последствие ВРТ при использовании

процедуры ICSI. Данные крупных исследований показывают, что тяжелая форма мужского бесплодия, совместно с использованием ICSI могут способствовать небольшому увеличению риска умственной отсталости и аутизма у рожденных детей, однако существуют противоречивые данные об относительном влиянии этих факторов. Тем не менее, доказательства о наличии аномалий сперматозоидов у взрослых мужчин, зачатых с помощью ICSI, требуют дальнейшего изучения. Конкретный вклад мужских факторов в эти результаты ВРТ остается неясным.

Благодаря тому, что технология ICSI стала использоваться намного чаще, накапливаются данные для изучения влияние мужского фактора бесплодия на результаты ВРТ и здоровье рожденных детей. Ввиду убедительных доказательств того, что ICSI может напрямую повышать риски отрицательных результатов ВРТ и аномалий развития рожденных детей, широкое использование ICSI среди пар, которые могли зачать ребенка с помощью менее инвазивного лечения, не рекомендуется.[64]

Несмотря на массивную глобальную экспансию услуг ВРТ в течение последнего десятилетия (2005-2015), во многих частях мира, особенно в Африке к югу от Сахары, эта услуга недоступна вовсе. Для женщин и мужчин, живущих в таких странах гендерные последствия бесплодия могут быть разрушительными. С учетом нынешних реалий можно говорить о трех основных направлениях развития ВРТ: устранения предотвратимых причин бесплодия, обеспечение поддержки и альтернативы бесплодной паре и поощрение инициатив, направленных на улучшение доступности и приемлемости ВРТ по всему миру [65].

1.4 Показатели фертильности мужчины и женщины и эффективность ВРТ в зависимости от состояния здоровья и имеющихся факторов риска неблагоприятных исходов (возраст, ожирение, курение, варикоцеле сопутствующие заболевания и другие)

Исследования показывают, что возраст, образ жизни, физическая активность, ИМТ, рацион питания, курение, а также заболевания различной этиологии

являются факторами, которые влияют на результаты ВРТ у бесплодных пар [8].

Мужской фактор бесплодия играет важную роль в 50% всех супружеских пар с бесплодием [66]. 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 [67,68].

Неудачные исходы процедур ВРТ резко увеличиваются у женщин в возрасте 42 лет и старше, о чем убедительно свидетельствуют многочисленные найденные в литературе исследования [69–71]. В ретроспективном исследовании, проведенном К. Kato с соавторами (2012) установлено, что, хотя процент успешного переноса ооцита (78%) не зависит от возраста у пациенток, так же, как и показатели фертилизации (80,3%) и количества извлеченных ооцитов (91,1%), процент формирования бластоцист и частота рождения ребенка уменьшаются с возрастом (от 70,1% до 22,8% и от 35,9% до 2% соответственно). У женщин 45 лет и старше процент успеха падает ниже 1 % [72].

В ретроспективном анализе, выполненном с 2008 по 2010 год Т.У. Тан с соавторами (2014), количество ооцитов (в среднем $18,5 \pm 10,3$) было самым высоким среди женщин в возрасте младше 30 лет. С увеличением возраста наблюдалась тенденция к уменьшению этого показателя. Помимо этого выяснилось, что возраст также оказывает значительное влияние на показатели клинической беременности, исход родов и показатели многоплодной беременности. ($p < 0,001$) [71]. По данным J.G. Bromer с соавторами (2009) скорость потери эмбрионов для женщин старше 40 лет составляет около 95% и шансы забеременеть очень невелики [73]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что мужской возраст не влияет на результаты ВРТ, а выявленное в некоторых исследованиях отрицательное влияние, может являться отражением негативного влияния женского возраста [71].

Вопрос о влиянии ИМТ мужчины на результаты ВРТ до сих пор остается открытым. В исследовании D.S. Colaci с соавторами (2012) среди пар, проходящих процедуру ICSI, шансы рождения живого ребенка у пар с

повышенным ИМТ мужчин были на 84% ниже чем в парах с мужчинами с нормальным ИМТ. ($p=0,04$). Но при этом частота оплодотворения при стандартном ЭКО была выше среди мужчин с ожирением ($p=0,04$). Не было обнаружено статистически значимой зависимости между ИМТ у мужчин и долей эмбрионов низкого качества на 3-й день, медленной скоростью дробления эмбрионов или повышенной скоростью дробления эмбрионов. ИМТ у мужчин не был связан с положительным уровнем β -хорионического гонадотропина человека, частотой клинической беременности или частотой рождения ребенка на перенос эмбриона [74], что подтверждается рядом других исследований [75,76].

А.М.Н. Koning с соавторами (2012) ставят под сомнение факт столь значимого влияния индекса массы тела (ИМТ). В их обзоре литературы ни одно из 14 отобранных исследований не выявило значимой связи между исследуемыми результатами и ИМТ. Связь между повышенным ИМТ и синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) определялась как ОШ - 1,0 (ДИ 0,77-1,3), для многоплодной беременности ОШ - 0,97 (ДИ 0,91-1,04) и для внематочной беременности ОШ - 0,96 (ДИ 0,54-1,7) [77]. Но все же большая часть исследователей признают негативное влияние избыточной массы тела на исходы ВРТ [78,79]. Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м² имеют низкую вероятность наступления беременности после ЭКО: ОШ 0,71 (ДИ 0,62 - 0,81) и повышенный риск выкидыша ОШ 1,33 (ДИ 1,06 - 1,68) [79]. По другим данным, среди женщин с повышенным ИМТ скорректированный показатель рождаемости живых детей составляет 23% (14%-36%), а у женщин с нормальным ИМТ 42% (28%-58%) [78].

На сегодняшний день можно с большой степенью очевидности говорить о негативном влиянии курения на фертильность как мужчины, так и женщины и, как следствие, на результаты ВРТ [48,80]. Некоторые ученые продемонстрировали, что на параметры спермограммы влияет курение [81,82]. Курильщики имеют более низкий объем спермы, меньшее количество сперматозоидов и меньший процент подвижных сперматозоидов по сравнению с некурящими мужчинами [82]. Этот факт подтверждает и R. Künzle с соавторами (2003). По их данным курение было связано со снижением плотности

сперматозоидов на 15,3%, общего числа жизнеспособных сперматозоидов на 17,5% и всего подвижных сперматозоидов на 16,6% в сравнение с некурящими [81]. Отмечено также, что объем спермы, ее кислотность, плотность сперматозоидов, их жизнеспособность, а также содержание в семенной плазме Zn, Cu и супероксиддисмутазы были гораздо ниже у курящих, чем у некурящих ($p < 0,01$) и показали отрицательную корреляцию с количеством и длительностью курения ($p < 0,01$). Таким образом, курение также может уменьшить шансы на положительный исход от процедур ВРТ. В противоположность этому мнению, другие исследователи не смогли установить взаимосвязь между курением и ухудшением параметров спермограммы [66,83].

В мета-анализе, целью которого было изучение клинических исходов ВРТ между курящими и некурящими женщинами, было включено 21 исследование. Курящие пациентки продемонстрировали значительно более низкие коэффициенты живорождения ОШ 0,54 (ДИ 0,30-0,99), более низкие шансы наступления клинической беременности 0,56 (ДИ 0,43-0,73), более высокие шансы на самопроизвольный выкидыш ОШ 2,65 (ДИ 1,33-5,3) и значительно более высокие шансы внематочной беременности ОШ 15,69 (ДИ 2,87-85,76) [84]. У курящих пар скорректированный относительный риск (ОР) недостижения беременности составил 2,41 ДИ 1,07-5,45, а риск неестественных родов - 3,76 ДИ (1,40-10,03). Для пар, которые курили в течение >5 лет ОР недостижения беременности 4,27 (ДИ 1,53-11,97) [85].

Влияние количества и частоты потребления алкоголя на параметры спермограммы и результаты ВРТ исследовалось на протяжении почти всей истории ВРТ [86,87]. D. Marinelli с соавторами (2004) отмечают, что умеренные дозы алкоголя оказывают положительный эффект на параметры спермы, что вероятнее всего связано с антиоксидантным эффектом небольших доз некоторых спиртных напитков [88]. H.J. Goverde и соавторами (1995) наблюдали низкий процент сперматозоидов нормальной формы у людей, хронически употребляющих алкоголь, в то время как другие измеряемые параметры спермы были в пределах нормального диапазона [89]. T.K. Jensen с соавторами (1998) при

исследовании 430 пар со средним еженедельным потреблением алкоголя мужчиной 9,5л дозозависимого эффекта на фертильность не обнаружили. В то же время, в другом исследовании только 37% мужчин, употреблявших дозу более 160 мл алкоголя среднесуточно показали серьезные нарушения сперматогенеза, у 54% наблюдалась частичная или полная остановка, а 9% имели «синдром клеток Сертоли». В то время как из мужчин, потребляющих менее 59мл алкоголя в день 66% показали нормальный сперматогенез, и только 34% имели частичную остановку сперматогенеза [90].

По некоторым данным, у женщин с фактором эндометриоза уровень достижения клинической беременности снижен: ОР=0,93 (ДИ 0,87-0,99) при стадии эндометриоза I/II и ОР=0,79 (ДИ 0,69-0,91) при стадии III/IV (Н. Harb и др. 2013); у женщин с эндометриозом существенно меньшее среднее число полученных ооцитов ОР -0,23 (ДИ -0,37, -0,10) и высокая частота отмены цикла по сравнению с пациентами без этого заболевания ОР 2,83 (ДИ 1,32 - 6,06) [91]. Однако М.А.Р. Barbosa с соавторами (2014) говорят о том, что женщины с эндометриозом, прибегнувшие к ВРТ, имеют те же шансы на достижение клинической беременности ОР=0,95 (ДИ 0,89-1,02) и рождение живых детей ОР=0,99 (ДИ 0,92-1,06), как и женщины с другими причинами бесплодия [92].

Высокое потребление фолиевой кислоты связано с более высоким процентом рождаемости после ВРТ. Текущий уровень рождаемости на 20% (ДИ 8-31%) выше у женщин с высоким потреблением фолатов (более 800 мкг/день), в сравнении с женщинами с низким потреблением (менее 400 мкг/сутки) [93]. Показатели живорождения в самом высоком квартиле потребления сыворотки витамина В-12 (более 701 Пг/мл) имели ОШ 2,04 (ДИ 1,14-3,62) по сравнению с показателями в самом низком квартиле (менее 439 Пг/мл) [93]. По сравнению с женщинами, которые не употребляли изофлавоны сои (ИС) скорректированный коэффициент рождения составил 1,32 (ДИ 0,76-2,27) для женщин, употребляющих ИС 0,54-2,63 мг/сут, 1,87 (ДИ 1,12-3,14) для женщин, употребляющих 2,64-7,55 мг/сут и 1,77 (ДИ 1,03-3,03) для женщин, употребляющих 7,56-27,89 мг/сут[94].

При попытке оценить клиническую вероятность беременности в соответствии с количеством сформированных эмбрионов и переносом эмбрионов высокого качества (TQE) было выяснено, клиническая частота наступления беременности была достоверно выше в подгруппе с более 4 сформированными эмбрионами и с не менее, чем 1 переданным эмбрионом TQE (45,2%) по сравнению с подгруппой без TQE (28,4%) [94].

В аспекте подготовки ВРТ существенный шаг вперед в безопасном и эффективном проведении стимуляции яичников был сделан в результате внедрения протоколов, включающих рекомбинантные и мочевые гонадотропины [95]. Не так давно в клиническую практику был внедрен альтернативный протокол лечения на основе антагониста ГнРГ [96]. Этот протокол показывает неоспоримые преимущества в сравнении с «длинным» протоколом применения агонистов ГнРГ, включая сокращение срока лечения (4-5 дней вместо 22-26), уменьшение дозы требуемого препарата на цикл стимуляции гонадотропина (приблизительно на 300 МЕ), меньшую продолжительность стимуляции овуляции (на 1—2 дня), а также снижает риск развития синдрома СГЯ [97].

Изучение уровня оксидативного стресса у пар, прибегающих к ВРТ, показало, что высокие значения перекисного окисления липидов 8-ЭПИ были обнаружены у обоих партнеров в случаях, когда беременность, определяемая на биохимическом уровне, не переросла в клиническую (у женщин, $97,8 \pm 16,7$ против $72,9 \pm 22,9$, $p = 0,007$; у мужчин, $89,6 \pm 20,4$ против $72,1 \pm 22,6$, $p=0,049$). Таким образом маркеры окислительного стресса можно использовать как критерий более вероятного положительного исхода ВРТ или отбора на антиоксидантную терапию [98].

Варикоцеле является одним из неблагоприятных факторов, влияющих на фертильность [99]. В 1989 году Ashkenazi и др. впервые продемонстрировали, что коррекция варикоцеле приводит к улучшению показателей беременности в сочетании с ЭКО. В группе из 22 мужчин с клиническими проявлениями варикоцеле, олигоспермией и бесплодием, наблюдаемых более 2 лет, ни одна пара не достигла беременности с помощью ЭКО до варикоцелэктомии, тогда как 20%

пар достигли беременности с помощью ЭКО после варикоцелэктомии. Это первоначальное исследование, хотя и небольшое, продемонстрировало уникальную связь между лечением варикоцеле и ЭКО [100].

Прошло 20 лет, прежде чем другое исследование изучило взаимосвязь между успехом ЭКО и варикоцелэктомией. Esteves и др. сравнили результаты ЭКО / ICSI у 80 мужчин с олигоспермией и клиническим варикоцеле, которым была выполнена плановая микрохирургическая варикоцелэктомия, и у 162 мужчин с клиническим варикоцеле, которых не оперировали. В каждой группе была одинаковая средняя продолжительность бесплодия, одинаковое количество варикоцеле I, II и III степени и равное количество мужчин с двусторонним варикоцеле. Мужчины с хирургически исправленным варикоцеле достигли клинической беременности с использованием ЭКО с ICSI или без него в 60,0% случаев, с частотой живорождений 46,2%, а мужчины с нелеченым варикоцеле достигли показателя клинической беременности 45,0% и рождаемости живыми. 31,4%. Авторы обнаружили, что при использовании ЭКО / ICSI ОШ для живорождения после лечения варикоцеле составляло 1,87 (95% ДИ 1,08–3,25). Wsffzf[101]

В крупнейшем на сегодняшний день исследовании Gokse и др. подтверждают вышеописанные выводы, демонстрируя, что варикоцелэктомия перед ЭКО / ICSI улучшает показатели наступления беременности у мужчин с олигоспермией. В ретроспективном исследовании 306 бесплодных пар, перенесших ЭКО / ICSI, 168 мужчин перенесли варикоцелэктомию перед ЭКО / ICSI и 138 мужчин имели нелеченое варикоцеле. Эти две группы были схожи по возрасту мужчин и женщин, доле женщин с одновременным диагнозом бесплодия и доле степеней варикоцеле. Пары с мужчинами, перенесшими варикоцелэктомию, имели более высокую частоту беременности по сравнению с парами с нескорректированным варикоцеле (62,5% против 47,1%; $P = 0,01$). Частота рождения был также выше в парах с мужчинами, перенесшими лечение варикоцеле (47,6% против 29,0%; $P < 0,001$) [102]. Данные исследования ретроспективные и они убедительно показывают, что варикоцелэктомия повысила частоту наступления беременности

при ЭКО / ICSI.

Мета-анализ 2016 года показал, что восстановление варикоцеле не привело к значительному улучшению показателей беременности (OR 1,70, 95% CI 0,95–3,02), но улучшило частоту живорождений (OR 1,70, 95% CI 1,02–2,72). [103]

Результаты другого исследования показали, что у больных, перенесших варикоцелэктомия, количество полученных сперматозоидов увеличилось, а частота клинической беременности в парах после ЭКО/ICSI составил 18,9% против 13,6%, что указывает на то, что варикоцелэктомия у пациентов с клиническим варикоцеле до ICSI связана с улучшением исходов беременности [11].

В общем и целом, имеющаяся в настоящее время литература по клинической коррекции варикоцеле демонстрирует, что частота наступления беременности может быть увеличена до вступления в программу ВРТ, у пациентов, у которых было варикоцеле, но которые не подвергались хирургическому вмешательству. Андрологи должны оценивать женский возраст, поскольку улучшение параметров спермы может занять 6 месяцев после варикоцелэктомии, и этот период времени может быть вредным, когда каждый цикл становится все более важным. [104]

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 [8].

1.5 ВРТ при мужском бесплодии. Влияние качества спермы и показателей спермограммы на результаты ВРТ

Дефекты сперматозоидов вносят основной вклад в неудачный исход процедур ВРТ [105]. Наиболее распространенные из них – олигозооспермия, астенозооспермия и тератозооспермия [14].

V. Mangoli с соавторами в своем исследовании с целью оценки результатов процедур ВМИ, ЭКО и ICSI у мужчин с нарушениями сперматогенеза рекомендуют пациентам с олигозооспермией в качестве первой линии лечения процедуру ВМИ (беременность наступила в 16,7%). Если 3-4 попытки ВМИ оказались неудачными, то можно рассматривать ЭКО и ICSI. Эффективность процедуры ICSI была более высокой (33,3%), но осложнялась необходимостью манипуляций с женской гаметой. Поэтому, наиболее щадящим и эффективным способом считается ЭКО (беременность в 29,4%). В случае астенотератозооспермии процедура ICSI (частота наступления беременности 29%) показали явное преимущество перед ЭКО (частота наступления беременности 13,2%). При обструктивной азооспермии разница между двумя методами оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) ЭКО – 16,36% и ICSI – 30,9%. [106]

Изучение нарушения подвижности сперматозоидов из-за ультраструктурных аномалий жгутиков показало, что тип жгутиковых аномалий существенно влияет на частоту оплодотворения при ВРТ ($P < 0,025$). Два типа жгутиковой аномалии (атипияксонемы и периаксонемных структур) показали замедление кинетики деления ($p < 0,001$). Из 53 попыток ICSI успешными оказались 14, в результате получено 26,4% клинических беременностей. 21,4% из этих беременностей закончились выкидышами, а оставшиеся - рождением ребенка [107].

Авторы другого исследования в отношении кинетики развития *in vitro* и морфологические качества эмбриона никак не зависели от типа жгутиковой аномалии. А вот частота имплантации и процент клинической беременности на цикл были ниже у пациентов с отсутствием в аксонеме центральной капсулы и у пациентов с прогрессивной подвижностью сперматозоидов менее 5%. Таким образом процедура ICSI является подходящим решением для пациентов с дефектами жгутиков сперматозоидов, но процент ее успеха зависит от типа дефекта жгутиков [108].

В большинстве случаев, в мужском факторе бесплодия, диагноз основывается на результатах спермограммы. Сегодня влияние семенной плазмы на качество сперматозоидов у пациентов с нормальными параметрами эякулята

до конца не исследовано. Сперматозоиды человека при эякуляции находятся в семенной плазме - это гетерогенной смеси, полученная из тестикулярной и эпидидимальной жидкости, а также секретов семенных пузырьков, предстательной железы и бульбоуретральных желез [109]. Исследования показали, что многие компоненты семенной плазмы играют значимую роль в подвижности сперматозоидов [110]. Осмолярность семенной жидкости влияет на характеристики подвижности сперматозоидов и может способствовать патогенезу некоторых форм астенозооспермии и мужского бесплодия [111]. Однако, повышенная вязкость семенной жидкости, физическая характеристика эякулята, которая встречается в 12-29% эякулятов [112] тщательно не исследована. Повышенная вязкость спермы может быть связана с дисфункцией добавочных половых желез и связана с плохим качеством спермы [113] и изменение подвижности сперматозоидов [113]. Однако патогенез и механизм, с помощью которого гипервязкость семенной жидкости связана с плохим качеством спермы и потенциалом оплодотворения спермы, до сих пор недостаточно изучены.

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 частоту оплодотворения (Группа I: 57,9+/-30,2%, Группа II: 61,9+/-27,7%), частоту имплантации (12,3% и 13,5%), показатели клинической беременности (24% и 24%), процент выкидыша (0 и 0) и процент живорождений (24% и 24%). Аналогичные данные были получены в группе IMSI [17].

Точное влияние лейкоспермии на оплодотворение в программах ВРТ до сих пор мало изучено. Некоторые авторы предполагают, что лейкоспермия не препятствует каким-либо функциям оплодотворения сперматозоидов [114,115], и даже оказывает положительное влияние на индукцию акросомной реакции сперматозоидов. Одним из возможных объяснений этой гипотезы является то, что в некоторых исследованиях оценивалось лишь небольшое количество пациентов

лейкоспермии. Другое объяснение заключается в том, что метод и критерии диагностики лейкоспермии в некоторых исследованиях отличались. Например, окрашивание пероксидазой считается не золотым стандартом, а стандартным методом обнаружения лейкоцитов в сперме. Однако Ricci и соавторы выявили, что лейкоспермия не оказывает существенного негативного влияния на исходы ЭКО или ICSI, используя метод проточной цитометрии для оценки эффектов лейкоспермии даже после корректировки порога лейкоспермии от $0,2 \times 10^6$ лейкоцитов/мл до 2×10^6 лейкоцитов/мл [116]. Не было различий в оплодотворении у пар с лейкоспермией или без нее при ВРТ [116].

Тератозооспермия может повлиять на исход ICSI, имплантацию и частоту наступления беременности, поскольку связана с анеуплоидиями [43].

Учитывая важную прогностическую ценность показателя сперматозоидов с нормальной морфологией (NSMR) важно определить зависимость между NSMR и выбранным методом оплодотворения. В исследовании V.Li с соавторами (2014) в группе, где $NSMR \geq 14\%$ средняя частота оплодотворения в процедуре ЭКО была значительно выше, чем в группе ICSI ($p < 0,05$), в группе NSMR 4%-14%, вес при рождении близнецов в процедурах ЭКО был значительно выше, чем в ICSI группах, в группе NSMR $< 4\%$ показатель не вынашивания беременности при ЭКО оказался значительно выше, чем в группе ICSI. Таким образом, мы приходим к выводу, что показатель NSMR положительно связан с репродуктивным потенциалом методов и когда $NSMR < 4\%$ ICSI следует считать предпочтительным, а когда $NSMR \geq 4\%$, то предпочтительнее ЭКО [50].

В работе L. El Khattabi 478 пациентов были отобраны с целью оценить потенциальную выгоду IMSI у пациентов с тяжелой формой тератозооспермии или с повторными неудачными имплантациями после ICSI. Первая группа состояла из пациентов с тяжелой тератозооспермией (ТТ), без предыдущих неудачных ICSI. Во второй группе у пациентов в отсутствие фактора ТТ имелось как минимум две предыдущие неудачные попытки ICSI. В группе 1 процент живорождения была значительно выше в процедуре IMSI (38%) по сравнению с ICSI (20%). Во 2 группе процент живорождения достоверно не различался между

IMSI и ICSI (21% и 22%). Процедура IMSI эффективна у пациентов с тератозооспермией при первой или второй попытке, но не улучшает частоту наступления беременности у пар с неудачами ICSI в анамнезе [117].

Считается, что процедура IMSI после нескольких неудачных ICSI попыток может привести к положительному результату. Попытка проанализировать результаты двух вышеназванных процедур в зависимости от параметров спермы была предпринята R.D. Leandri с соавторами. В проспективном рандомизированном исследовании было выявлено, что IMSI не дает существенного улучшения клинических исходов по сравнению с ICSI. процент имплантации (24% против 23%), клинической беременности (31% против 33%), частота рождения ребенка (27% против 30%) после IMSI и ICSI соответственно. Кроме того, результаты IMSI были похожи результаты ICSI независимо от степени фрагментации ДНК сперматозоидов, ядерной незрелости и морфологии [118].

Как правило, такой редкий вид тератозооспермии как глобозоспермия приводит к плохим исходам беременности. Диагностируется достаточно редко (частота <0,1%). До появления в клинической практике процедуры ICSI такие пациенты считались абсолютно бесплодными, так как сперматозоид, лишенный акросомы, не может проникнуть сквозь оболочку ооцита [119]. Проанализировав результаты 45 публикаций, описывающих 172 попытки лечения с помощью ВРТ (ICSI или IMSI), L. Chancel-Debordeaux с соавторами (2015) установили, что частота оплодотворения после ICSI все равно оставалась крайне низкой. Авторы предполагают, что активация ооцита (в частности, с ионофором кальция) может существенно повысить частоту наступления беременности при глобозоспермии [120].

Одним из нарушений морфологического строения сперматозоида является образование вакуолей в головке сперматозоида [121]. По данным А. Котіуа с соавторами процент больших ядерных вакуолей в группе неподвижных сперматозоидов составляет 9,8%, в то время как в группе сперматозоидов с акросомной реакцией – 2,4% и в группе подвижных сперматозоидов - 5,8% [122].

A. Perdrix с соавторами показали, что образование вакуолей у сперматозоида является частой причиной тератозооспермии и связано с незрелостью хроматина [118]. Для оценки взаимосвязи между ядерными вакуолями сперматозоидов и морфологией сперматозоидов в парах проходящих процедуру ICSI 26 пациентов, были разделены на две группы в зависимости от подвижности сперматозоидов: с вакуолизацией головки $\leq 20,28\%$ (Группа А) или $> 20,28\%$ (Группа Б). В группе А процент аномальных сперматозоидов с ядерной вакуолью значительно ниже по сравнению с группой В ($p < 0,001$), но не было никакой разницы в проценте нормальных сперматозоидов с ядерными вакуолями. Беременности и частота имплантации были значительно выше в группе А ($p < 0,05$ и $p < 0,001$) [123].

Антиспермальные антитела (АСА) как причина мужского бесплодия были обнаружены у бесплодных мужчин еще в 1954 году. Было выявлено несколько причин продукции АСА, и они связаны с аномальным воздействием зрелых зародышевых клеток на иммунную систему. Исследование АСА (со смешанной антиглобулиновой реакцией и тестом на связывание иммуногранул) было описано в 5-м издании руководства ВОЗ и совсем недавно было включено в число расширенных тестов спермы в 6-м издании руководства ВОЗ. Связь между АСА и бесплодием и недостаточно изучена. Наличие агглютинации сперматозоидов, может свидетельствовать о наличии АСА. Однако АСА может присутствовать и при отсутствии агглютинации сперматозоидов. Андрологическая тактика лечения АСА зависит от этиологии и индивидуальной практики врачей. Подготовка экулята к ВРТ может привести к разбавлению определенных антител. Следовательно, различные методы подготовки экулята могут снизить количество АСА [124].

В некоторых исследованиях продемонстрировано, что ICSI может преодолеть иммунологическое бесплодие с наличием АСА. Частота клинической беременности существенно не отличалась в АСА-положительных образцах ($>50\%$ сперматозоидов, покрытых АСА) по сравнению с АСА-отрицательными образцами (42% против 52% соответственно; отношение шансов 1,45; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,63–3,30; $p > 0,05$) и АСА в сперме не были

связаны с отрицательными репродуктивными исходами (оплодотворение и клиническая частота наступления беременности) после ИКСИ [125].

Другие исследования рекомендовали ICSI в качестве первого выбора, так как он дает более высокую частоту наступления беременности за цикл по сравнению с внутриматочной инсеминацией (ВМИ) [126,127] или ЭКО [128]. В более позднем исследовании Lu и др., выявили что [128], АСА отрицательно коррелирует с частотой наступления беременности (отношение шансов 0,630; 95% ДИ 0,425–0,932) при ЭКО. Женщины в паре с АСА-положительными мужчинами имели половину показателей живорождения при ЭКО по сравнению с ICSI. Таким образом, в случае АСА, по мнению многих авторов ICSI является рекомендуемым методом ВРТ [129]. Но не все авторы согласны с референтными значениями, рекомендованными ВОЗ, так опрос показал, что исследователи различных стран выступают за понижение порога положительного теста на АСА, а именно, >20% сперматозоидов, покрытых АСА, вместо >50% сперматозоидов, покрытых АСА [124]. Относительно низкая распространенность АСА побудила Американское общество репродуктивной медицины (ASRM), Американскую ассоциацию урологов (AUA) и Европейскую ассоциацию урологов (EAU) не одобрять тест АСА в качестве теста первой линии для оценки бесплодных мужчин [129,130]. В связи с этим известно, что только 4,7% (27/572) клиник и лабораторий, аккредитованных Коллегией американских патологоанатомов (CAP), тестируют АСА в США. Выше сказанные факторы еще раз подтверждают о недостаточности информации в отношении агглютинации сперматозоидов и как следствие в отношении АСА.

Обструктивная форма азооспермии регистрируется примерно в 40% возникновения данного спермиологического синдрома [131]. В мета-анализе, проведенном J.D.M. Nicoroullis с соавторами было проанализировано 127 циклов ICSI. Анализ имеющихся данных показал, что показатели оплодотворения и рождения ребенка были наиболее высокими у мужчин с предшествующей вазэктомией и не инфекционными причинами азооспермии, в сравнении с мужчинами с инфекционными или воспалительными причинами [132]. Качество

сперматозоида (свежего или замороженного) и место извлечения (из яичка или придатка яичка) не играли никакой роли на результаты ВРТ [133].

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% у здоровых мужчин. Процент невынашивания беременности составил 45,0% и 14,3% соответственно [134]. В исследовании Y.-R. Tsai с соавторами (2015) не было выявлено никаких различий в рождаемости и показателях клинической беременности, клинических исходах и проценте рождения детей с пороками развития после процедуры TESE и ICSI в парах, где фактором бесплодия являлась обструктивная и необструктивная азооспермия [135].

Одним из рисков, связанных с процедурой ICSI является возможность получения хромосомных аномалий плода после инъекции анеуплоидного сперматозоида у мужчин с тяжелой олигоастенотератозооспермией [16]. У мужчин с этой формой бесплодия аномалии мейоза были найдены в 17,6% по сравнению со средним значением для всех форм бесплодия (6,5%). Это может привести к нерасхождению хромосом на первом этапе мейоза и получению аномальных сперматозоидов, и может объяснить высокую частоту бесплодия и выкидышей в этой группе [16]. Вместе с тем, исследуя влияние хромосомных аномалий на результат процедуры ICSI В. Arap с соавторами отмечают, что не было выявлено никаких различий в частоте оплодотворения, в частоте наступления беременности, частоте имплантации или выкидыша между группами с нормальным мейозом и пациентами с любым видом мейотических аномалий [16].

P. Zhou с соавторами установили, что инфицированные вирусом гепатита В мужчины имели более низкий объем спермы, низкое количество сперматозоидов, их худшую подвижность и морфологию ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. После ICSI и переноса эмбрионов показатели эмбрионов высокого качества, имплантации и клинической беременности были также ниже среди инфицированных пациентов ($p < 0,05$), в то время как ЭКО результаты были

похожи между двумя группами ($p > 0,05$) [136–138].

Оценка фрагментации ДНК сперматозоидов является полезным биомаркером для диагностики мужского бесплодия и прогнозирования результатов ВРТ. Повреждения ДНК происходят в первую очередь из-за процесса окислительного стресса, который возникает вследствие физических манипуляций со сперматозоидами и повреждает хроматин сперматозоида [139] (R.J. Aitken и др. 2010). Ранние исследования показали, что вероятность спонтанного зачатия начинает снижаться при значениях повреждений выше 20% [125,140]. И при достижении критического DFI (индекса фрагментации ДНК) $>30\%$ шансы на развивающуюся беременность после переноса бластоцист уменьшаются втрое [141]. L. Robinson с соавторами в своем мета-анализе доказали, что повреждения ДНК к тому же связаны с повышенным риском выкидыша: ОР 2,5 (ДИ 1,5–4,0) вне зависимости от метода ВРТ [142]. В исследовании L. Simon с соавторами (2011) было показано, что существует сильная корреляция между фрагментацией ДНК сперматозоидов и фертильностью мужчины и DFI более 25% имеет прогностическое значение для планирования результатов ВРТ [143].

С точки зрения ЭКО недавний мета-анализ девяти исследований ЭКО и 11 ICSI, показал небольшое увеличение шансов беременности после ЭКО: ОР 1,7 (ДИ 1,3–2,2) в случаях, когда доля ДНК-повреждения сперматозоидов была ниже пороговых значений [144]. В другом исследовании при DFI $<25\%$ процент рождения после ЭКО составил 33%, в то время как у пар с DFI $>50\%$ - 13% [140]. Некоторые авторы выражают сомнения в отношении клинической значимости проведения фрагментации ДНК, так, по их мнению, исследования не показали четкой связи между фрагментацией ДНК и исходами беременности после ICSI, однако таких работ не много и все они относятся к раннему освоению данного метода лабораторной диагностики [34]. J. Jin с соавторами (2015) отмечают, что у женщин со сниженным овариальным резервом при DFI более 27,3% значительно возрастает риск раннего прерывания беременности и это необходимо учитывать при планировании исходов ЭКО и ICSI [145].

В настоящее время ICSI предлагается практически без дискриминации или

предварительного обследования, до такой степени, что многие клиники полагаются исключительно на ICSI [137] в качестве выбранной техники оплодотворения. Эта процедура полностью исключает традиционное ЭКО даже в тех случаях, когда нет показаний для ICSI и / или нет мужского фактора бесплодия. Такую практику следует тщательно изучить. ICSI не обеспечивает более высокую частоту наступления беременности, чем стандартное ЭКО, и его следует применять только на основании конкретных показаний, таких как низкое количество ооцитов с плохой морфологией, избыточная полиспермия, тестирование ПГД, лечение вируса гепатита С, иммунодефицита человека и т.д.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общие сведения

Набор супружеских пар осуществлялся на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова МИНЗДРАВА РОССИИ в период с декабря 2012 г. по декабрь 2016 г.

Критерии включения:

1. Возраст пациента 18-60 лет, возраст женщины 18-50 лет;
2. Нормальный кариотип обоих супругов (46, XX; 46, XY);
3. Бесплодие: мужской, женский и смешанный факторы;
4. Нормальный овариальный резерв у партнерши (ФСГ на 2-3 день цикла не более 10 МЕ/л; АМГ не менее 1нг/мл; наличие не менее 5-6 антральных фолликулов в каждом яичнике по данным УЗИ органов малого таза);

Критерии невключения в исследование:

1. Азооспермия
2. Нарушение эякуляции: ретроградная эякуляция и анэякуляция
3. Острые воспалительные заболевания любой локализации у мужчины и женщины
4. Хронические заболевания в стадии обострения
5. Злокачественные новообразования, рецидив
6. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у партнерши (НГЭ III-IV ст., СПКЯ, перенесенные оперативные вмешательства на яичниках и др.)
7. Противопоказания к ЭКО у партнерши

Критерии исключения пациентов из исследования:

- осложнения, вызванные лечением в программе ВРТ (синдром гиперстимулированных яичников, внутрибрюшное кровотечение и т.д.);
- отсутствие ооцитов после стимуляции суперовуляции;

В исследование были включены 9700 супружеских пар, обратившихся для проведения цикла ЭКО/ICSI, после предварительного обследования, строго в

соответствии с критериями включения/исключения, данные обследования пациентов были взяты из программы ВАВЕ.

Дизайн исследования

1. Провести ретроспективный анализ семейных пар в программе ВРТ на базе отделения репродуктивной гинекологии с 2012 по 2016 гг;

2. Выделить группы пациентов:

1) Супружеские пары участвующие в программе ЭКО

2) Супружеские пары участвующие в программе ЭКО-ICSI

3. Характер спермограммы

•Астенозооспермия;

•Тератозооспермия;

•Олигозооспермия;

•Криптозооспермия;

•Полизооспермия;

•Лейкоспермия;

•Вискозипатия;

•Время разжижения эякулята;

•Агглютинация;

4. Параметры оценки выделенных групп пациентов:

•Возраст;

•Показатели спермограммы;

•Результаты ВРТ

•Сравнить выделенные группы по параметрам оценки.

5. Оценить характер ВРТ:

1) ЭКО;

2) ICSI;

6. Оценка эффективности каждой программы ВРТ у каждой из групп по показателям:

•Биохимическая беременность

- Клиническая беременность
- Рождение ребенка
- Невынашивание беременности
- Внематочная беременность

7. Выявить зависимость при показателях спермограммы на результаты программы ВРТ;

2.2 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.

2.3 Спермиологическое исследование эякулята

Параметры спермограммы оценивались в ходе исследования в рамках подготовки к программе ЭКО, ЭКО/ICSI и в день трансвагинальной пункции яичников (ТВП). 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. примеры в таблице 1 [146].

Таблица 1 – Нормативы спермограммы (ВОЗ, 2010)

Показатель	Норматив, единицы измерения
Общий объем эякулята	$\geq 1,5$ мл
РН	$\geq 7,2$
Концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята	≥ 15 млн/мл
Общее количество сперматозоидов	≥ 39 млн
Время разжижения	10-60 минут
Сперматозоиды с прогрессивным движением (А+В)	$\geq 32\%$
Морфология	$\geq 4\%$ нормальных форм
Жизнеспособность сперматозоидов	$\geq 58\%$ живых сперматозоидов
Концентрация лейкоцитов	< 1 млн/мл
Вязкость	Отсутствует
Агглютинация	Отсутствует
Эритроциты	Отсутствуют

При оценке патологии эякулята руководствовались критериями ВОЗ 2010 г.:

- аспермия – отсутствие эякулята;
- азооспермия – отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- олигозооспермия – снижение концентрации сперматозоидов ниже нормативного значения (общая подвижность $<40\%$, сперматозоиды с прогрессивным движением $<32\%$);

- тератозооспермия – повышение количества сперматозоидов с аномальной морфологией (>96%);
- олигоастенотератозооспермия — сочетание трех видов патозооспермии;

После седиментационного разделения в градиенте плотности при центрифугировании все образцы эякулята отмывали в буфере для гамет (Gametebuffer, COOK, Австралия) и ставили на центрифугирование.

2.4 Диагностика наступления беременности

Ультразвуковая диагностика клинической беременности проводилась через две недели после переноса эмбрионов в полость матки производилась диагностика наступления беременности посредством определения концентрации β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови. На 21 день посттрансферного периода с целью визуализации плодного яйца в полости матки осуществлялся ультразвуковой контроль.

2.5 Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка производилась с помощью программного обеспечения Statistica 8.0.

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 одинакова для всех.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характеристика пациентов

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 (Рисунок 1).

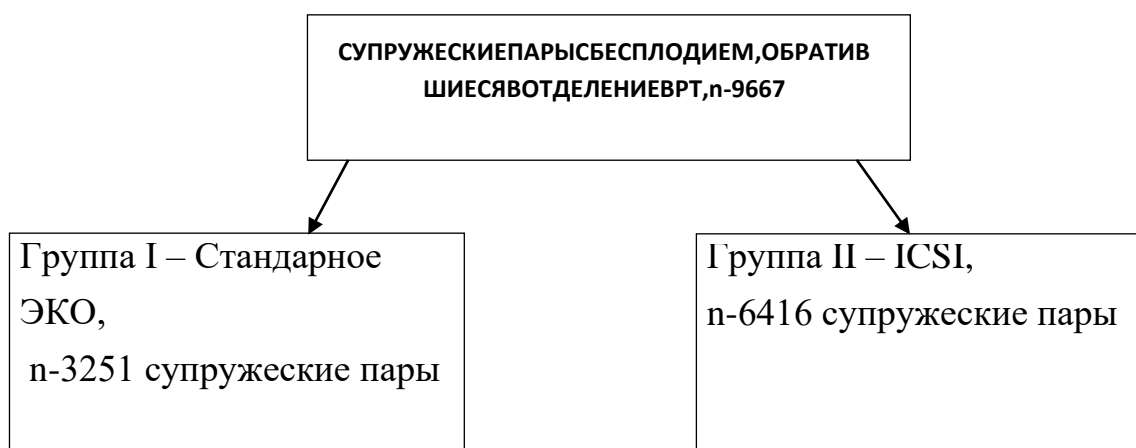


Рисунок 1 – Супружеские пары с бесплодием, обратившиеся в отделение

3.2 Возрастная характеристика супружеских пар

До вступления в программу ЭКО и ICSI оценивалась возрастная характеристика супружеских пар, включенных в исследование. Она продемонстрирована в таблицах 6 и 7.

3.3 Клинико-лабораторная характеристика мужчин в супружеской паре, включенных в программы ВРТ

В исследуемую группу мужчин включенных в программу ЭКО вошли пациенты в возрасте от 18 до 94 лет, составляя в среднем $34 \pm 5,9$ года с нормозооспермией; $35 \pm 6,4$ лет с патозооспермией; В исследуемую группу женщин включенных в программу ЭКО вошли пациентки в возрасте от 18 до 47 лет, составляя в среднем $33 \pm 4,8$ года с нормозооспермией; $33 \pm 4,8$ лет с патозооспермией данные предоставлены в таблице 2.

В исследуемую группу мужчин включенных в программу ICSI вошли пациенты в возрасте от 23 до 74 лет, составляя в среднем $36 \pm 6,5$ года с нормозооспермией; $36 \pm 7,2$ лет с патозооспермией; В исследуемую группу женщин включенных в программу ICSI вошли пациентки в возрасте от 17 до 53 лет, составляя в среднем $35 \pm 5,2$ года с нормозооспермией; $33 \pm 5,5$ лет в группе с патозооспермией данные предоставлены в таблице 3.

Таким образом, средний возраст в группах достоверно не отличался между собой.

Таблица 2 – Возрастная характеристика включенных в исследование пациентов с программой ЭКО

	Нормозооспермия	Патозооспермия	Всего	p-value
Мужчины				0.0227

Продолжение Таблицы 2

N	1011	1183	2194	
Среднее	34.9	35.5	35.2	
Ст. отклонение	5.9	6.4	6.2	
Медиана	34	35	35	
Q25	31	31	31	
Q75	39	39	39	
Min	21	18	18	
Max	67	94	94	
Missing	25	2	27	
Женщины				0.34
N	1034	1185	2219	
Среднее	33.1	33.4	33.3	
Ст. отклонение	4.8	4.8	4.8	
Медиана	33	33	33	
Q25	30	30	30	
Q75	36	37	36	
Min	18	20	18	
Max	46	47	47	
Missing	2	0	2	

Таблица 3 – Возрастная характеристика включенных исследование пациентов с программой ICSI

	Нормозооспермия	Патозооспермия	Всего	p-value
--	-----------------	----------------	-------	---------

Продолжение Таблицы 3

Мужчины				0.8022
N	1461	3742	5546	
Среднее	36.8	37.1	37.2	
Ст. отклонение	6.5	7.2	7.1	
Медиана	36	36	36	
Q25	32	32	32	
Q75	41	41	41	
Min	23	20	20	
Max	66	74	82	
Женщины				<0.0001
N	1472	3750	5616	
Среднее	34.9	33.7	34.3	
Ст. отклонение	5.2	5.5	5.5	
Медиана	35	33	34	
Q25	31	30	30	
Q75	39	37	38	
Min	20	17	17	
Max	51	53	55	

3.4 Характеристики показателей спермограммы мужчин

В исследуемых нами группах среди мужчин встречались различные формы патозооспермии, которые выражались в изменениях со стороны количества, подвижности, числе морфологически патологических форм сперматозоидов данные предоставлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика спермограммы включенных в исследование мужчин

Показатель	Норматив, единицы измерения	Группа (ЭКО)	Группа (ICSI)	Уровень Значимости
Концентрация сперматозоидов в1 млэякулята*	≥ 15 млн/мл	51 (34 - 73)	37 (16 - 63)	<0.0001
Общее количество сперматозоидов*	≥ 39 млн	144 (88.25 -218.3)	89.9 (31.5 - 174)	<0.0001
Общая подвижность сперматозоидов*	$\geq 40\%$	15 (9 -19)	11 (5 - 17)	<0.0001
Процент морфологически нормальных сперматозоидов *	$\geq 4\%$	6 (4 - 9)	4 (3 - 6)	<0.0001

*данные представлены как медиана, 25 - 75 перцентили, тест Красаела-Уоллеса.

При анализе данных о показателях стандартного спермиологического исследования мужчин в сравниваемых группах исследования (концентрация, количество, подвижность и морфология) выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Частота встречаемости различных видов спермиологических в сравниваемых группах наглядно представлена на (Рисунок 2). В исследуемых нами группах среди мужчин, вступивших в программу ВРТ методом ЭКО количество нормозооспермии, было больше по сравнению с мужчинами,

вступившими в программу методом ICSI (46,1% и 24,7%). В связи с этим, соответственно, патозооспермии встречались чаще в программах ICSI по сравнению с программами ЭКО. Эти данные подтверждают основные отличия в показаниях к проведению данных методик программ ВРТ. [147]

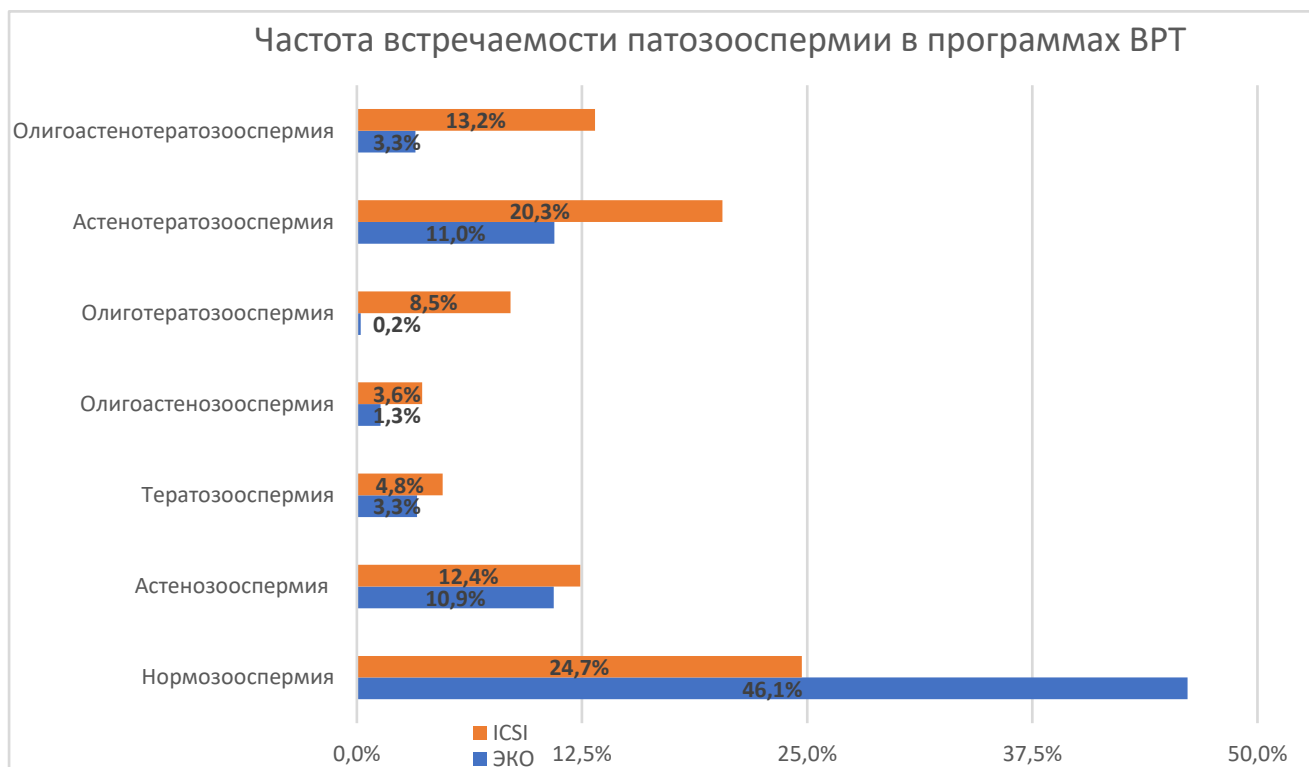


Рисунок 2 – Частота встречаемости различных видов спермиологических синдромов в сравниваемых группах

3.5 Прогностические факторы результативности экстракорпорального оплодотворения

3.5.1 Результаты поиска прогностических факторов положительного ХГЧ-ответа после экстракорпорального оплодотворения

Положительная динамика уровня ХГЧ после ЭКО свидетельствует об успешной имплантации эмбриона, хотя этот результат не всегда перетекает в полноценную клиническую беременность. Был проведён унивариатный анализ для поиска предикторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО. Результаты

анализа среди категориальных переменных представлены в таблице 5. Помимо трубного фактора бесплодия, значимыми предикторами оказались олигозооспермия ($p = 0.034$) и агглютинация сперматозоидов ($p = 0.025$).

В таблице 6 показаны результаты унивариатного анализа для количественных переменных, распределение значений которых не подчинялось закону нормального распределения, что подтверждено с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медиан и межквартильных интервалов, использован U-тест Манна-Уитни. В циклах, которые привели и не привели к повышению уровня ХГЧ, отмечались различия по распределению таких переменных, как возраст партнёров, объём эякулята, доля сперматозоидов с подвижностью категории С и D, общее количество подвижных сперматозоидов и прогрессивно подвижных сперматозоидов и концентрация лейкоцитов в эякуляте.

Категориальные и количественные переменные, которые оказались статистически значимыми прогностическими факторами в унивариатном анализе, были использованы для построения модели логистической регрессии для определения предикторов положительного ХГЧ-ответа в программе ЭКО. Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 7. Со стороны показателей спермограммы независимыми предикторами выступили время разжижения эякулята (ОВ = 0.963; 95% ДИ 0.937-0.988; $p = 0.005$), олигозооспермия (ОВ = 1.641; 95% ДИ 1.155-2.330; $p = 0.006$) и агглютинация сперматозоидов (ОВ = 0.820; 95% ДИ 0.677-0.994; $p = 0.043$).

Таблица 5 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы положительного ХГЧ-ответа после ЭКО</i>		<i>Частота повышения ХГЧ после ЭКО</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	36.5% (61 / 167)	0.034
	Нет	29.4% (623 / 2117)	
Астенозооспермия	Да	29.6% (67 / 226)	0.492
	Нет	30.0% (617 / 2058)	
Тератозооспермия	Да	30.3% (396 / 1305)	0.333
	Нет	29.4% (288 / 979)	
Вискозипатия эякулята	Да	28.1% (105 / 374)	0.212
	Нет	30.3% (579 / 1910)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	20.9% (181 / 867)	0.025
	Нет	35.5% (503 / 1417)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	22.9% (19 / 83)	0.093
	Нет	30.2% (665 / 2201)	
Миома матки	Да	22.2% (2 / 9)	0.464
	Нет	30.0% (682 / 2275)	
Трубный фактор бесплодия	Да	30.9% (574 / 1860)	0.026
	Нет	25.9% (110 / 424)	

Продолжение Таблицы 5

Низкий овариальный резерв	Да	24.5% (41 / 167)	0.066
	Нет	30.4% (643 / 2117)	
Синдром поликистозных яичников	Да	28.9% (43 / 149)	0.422

Таблица 6 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы положительного ХГЧ-ответа после ЭКО</i>	<i>ХГЧ-ответ</i>		<i>p</i>
	+	–	
Возраст (в годах)	34 [30-38]	35 [31-39]	< 0.001
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	40 [30-40]	< 0.001
Объём эякулята (мл)	3 [2.4-3.9]	3 [2.2-3.6]	0.012
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	52 [32-76]	51 [34-72]	0.560
Количество сперматозоидов (млн)	149 [99-229]	143 [88-217]	0.064
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	15 [9-20]	15 [9-19]	0.266
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	31 [27-37]	31 [26-37]	0.648
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	48 [40-55]	46 [39-54]	0.091

Продолжение Таблицы 6

Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	6.5 [4-9]	6 [4-9]	0.007
Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	45 [38-53]	46 [38-54]	0.014
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	83 [48-133]	75 [42-124]	0.023
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	71 [40-119]	67 [36-110]	0.041
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	3 [1-5]	3 [1-5]	0.831
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.1 [0.1-0.3]	0.2 [0.1-0.3]	< 0.001
Возраст женщины (в годах)	32 [30-36]	33 [30-37]	< 0.001

Таблица 7 – Результаты регрессионного анализа предикторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО

<i>Предикторы положительного ХГЧ-ответа после ЭКО</i>	<i>ОВ</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Возраст мужчины	0.986	0.968-1.006	0.164
Объём эякулята	1.038	0.976-1.103	0.235
Время разжижения эякулята	0.963	0.937-0.988	0.005
Олигозооспермия	1.641	1.155-2.330	0.006

Продолжение Таблицы 7

Доля сперматозоидов с подвижностью категории С	1.004	0.975-1.034	0.776
Доля сперматозоидов с подвижностью категории D	0.991	0.982-1.001	0.076
Общее количество подвижных сперматозоидов	1.004	0.994-1.014	0.440
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов	0.996	0.984-1.007	0.460
Агглютинация сперматозоидов	0.820	0.677-0.994	0.043
Концентрация лейкоцитов в эякуляте	0.974	0.868-1.093	0.654
Возраст женщины	0.960	0.937-0.983	0.001
Трубный фактор бесплодия	1.342	1.052-1.712	0.018

3.5.2 Результаты поиска прогностических факторов наступления клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения

Результаты унивариатного анализа, направленного на поиск предикторов клинической беременности после ЭКО среди категориальных переменных, представлены в таблице 8. Единственным значимым предиктором среди показателей спермограммы оказалась агглютинация сперматозоидов ($p = 0.002$).

Таблица 9 содержит результаты унивариатного анализа среди количественных переменных, являющихся возможными предикторами наступления клинической беременности в цикле ЭКО.

Таблица 8 – 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)	
Трубный фактор бесплодия	Да	24.9% (464 / 1860)	0.004
	Нет	18.9% (80 / 424)	

Продолжение Таблицы 8

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

Таблица 9 – 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 9

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 показаны в таблице 10. 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 10 – 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
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

3.5.3 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 представлены в таблице 11. Помимо нескольких гинекологических факторов (низкий овариальный резерв, трубный фактор бесплодия), значимым предиктором оказалась агглютинация сперматозоидов ($p < 0.001$).

Таблица 11 – 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)	
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)	<
	Нет	14.8% (193 / 1303)	0.001
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	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

Продолжение Таблицы 11

	Нет	13.4% (263 / 1958)	
Синдром поликистозных яичников	Да	12.2% (17 / 139)	0.463

В таблице 12 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 13. 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).

3.5.4 Результаты поиска прогностических факторов невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения

Результаты унивариатного анализа среди категориальных переменных, которые могли бы служить предикторами потери беременности, представлены в

таблице 14. Единственным статистически значимым прогностическим фактором оказалась олигозооспермия. В таблице 3.14 показаны результаты унивариатного анализа среди количественных переменных. Значимых предикторов обнаружено не было. Учитывая то, что олигозооспермия была единственным фактором риска невынашивания беременности, наступившей в результате ЭКО, регрессионный анализ для этой конечной точки не проводился.

Таблица 12 – 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 12

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 13 – 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

Продолжение Таблицы 13

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
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

3.5.5 Результаты поиска прогностических факторов недоношенности при наступлении беременности в результате экстракорпорального оплодотворения

Среди всех циклов ЭКО, вошедших в анализ, зафиксировано всего 2 случая родов раньше срока. В связи с этим, попытки унивариатного и мультивариатного анализа не проводились. В обоих случаях показатели спермограммы у отцов не имели отклонений.

Таблица 14 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов потери беременности, наступившей в результате ЭКО, среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы потери беременности после ЭКО</i>		<i>Частота невынашивания</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	7.5% (11 / 147)	0.041
	Нет	4.0% (78 / 1966)	
Астенозооспермия	Да	4.8% (10 / 209)	0.384
	Нет	4.1% (79 / 1904)	
Тератозооспермия	Да	4.2% (51 / 1203)	0.517
	Нет	4.2% (38 / 910)	
Вискозипатия эякулята	Да	4.0% (14 / 348)	0.494
	Нет	4.2% (75 / 1765)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	3.7% (30 / 810)	0.211
	Нет	4.5% (59 / 1303)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	1.3% (1 / 78)	0.149
	Нет	4.3% (88 / 2035)	
Миома матки	Да	0% (0 / 9)	0.678
	Нет	4.2% (89 / 2104)	
Трубный фактор бесплодия	Да	4.5% (78 / 1714)	0.066
	Нет	2.8% (11 / 399)	

Продолжение Таблицы 14

Низкий овариальный резерв	Да	3.9% (6 / 155)	0.517
	Нет	4.2% (83 / 1958)	
Синдром поликистозных яичников	Да	2.9% (4 / 139)	0.291
	Нет	4.3% (85 / 1974)	

Таблица 15 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов потери беременности после ЭКО среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы потери беременности после ЭКО</i>	<i>Невынашивание</i>		<i>p</i>
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	
Возраст (в годах)	34 [31-38]	35 [31-39]	0.561
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	30 [30-30]	0.714
Объём эякулята (мл)	2.7 [2-3.5]	3 [2.3-3.7]	0.180
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	47 [29-82]	51 [34-73]	0.416
Количество сперматозоидов (млн)	121 [73-232]	147 [92-221]	0.167
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	15 [9-21]	15 [9-19]	0.426
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	32 [26-37]	31 [27-37]	0.781
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	49 [38-56]	47 [39-55]	0.287

Продолжение Таблицы 15

Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	7 [4-9]	6 [4-9]	0.604
Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	44 [36-55]	46 [38-54]	0.277
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	66 [35-131]	77 [44-128]	0.330
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	55 [30-121]	68 [38-113]	0.331
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	3 [1-5]	3 [1-5]	0.995
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.1 [0.1-0.2]	0.2 [0.1-0.3]	0.133
Возраст женщины (в годах)	33 [30-36]	33 [30-36]	0.676

3.5.6 Результаты поиска прогностических факторов внематочной беременности после экстракорпорального оплодотворения

Произведён поиск факторов риска внематочной беременности после ЭКО. Выполнен унивариатный анализ среди категориальных переменных, результат которого представлен в таблице 16. Значимым предиктором среди изученных переменных оказалась только тератозооспермия ($p = 0.049$).

В таблице 17 представлены результаты унивариатного анализа для количественных переменных на предмет возможной ассоциации с риском внематочной беременности. Отмечались статистически значимые различия по доле сперматозоидов с подвижностью категории В, доле сперматозоидов с прогрессивной подвижностью и доле сперматозоидов с нормальной морфологией.

Вышеперечисленные переменные были использованы для построения модели логистической регрессии. Результаты мультивариатного регрессионного анализа представлены в таблице 18. Единственным независимым предиктором внутриматочной беременности после ЭКО оказалась доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (ОВ = 0.932; 95% ДИ 0.886-0.979; $p = 0.006$).

Таблица 16 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов внематочной беременности после ЭКО среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы внематочной беременности после ЭКО</i>		<i>Частота внематочной беременности</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	0.7% (1 / 147)	0.47 8
	Нет	0.4% (8 / 1966)	
Астенозооспермия	Да	0% (0 / 209)	0.39 1
	Нет	0.5% (9 / 1904)	
Тератозооспермия	Да	0.7% (8 / 1203)	0.04 9
	Нет	0.1% (1 / 910)	
Вискозипатия эякулята	Да	0.6% (2 / 348)	0.45 1
	Нет	0.4% (7 / 1765)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	0.6% (5 / 810)	0.23 2
	Нет	0.3% (4 / 1303)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	0% (0 / 78)	0.71 2
	Нет	0.4% (9 / 2035)	

Продолжение Таблицы 16

Миома матки	Да	0% (0 / 9)	0.96
	Нет	0.4% (9 / 2104)	2
Трубный фактор бесплодия	Да	0.4% (7 / 1714)	0.53
	Нет	0.5% (2 / 399)	0
Низкий овариальный резерв	Да	1.3% (2 / 155)	0.13
	Нет	0.3% (7 / 1958)	7
Синдром поликистозных яичников	Да	0% (0 / 139)	0.54
	Нет	0.3% (7 / 1974)	1

Таблица 17 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов внематочной беременности после ЭКО среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы внематочной беременности после ЭКО</i>	<i>Внематочная беременность</i>		<i>p</i>
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	
Возраст (в годах)	35 [33-39]	35 [31-40]	0.433
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	30 [30-30]	0.308
Объём эякулята (мл)	3.5 [3.2-4.1]	3 [1.6-4]	0.081
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	48 [36-81]	51 [36-61]	0.902
Количество сперматозоидов (млн)	173 [118-283]	146 [98-164]	0.377

Продолжение Таблицы 17

Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	16 [11-23]	15 [12-21]	0.394
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	31 [29-38]	37 [32-44]	0.013
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	47 [46-54]	51 [48-57]	0.041
Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	6 [3-6]	7 [4-9]	0.827
Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	46 [43-48]	41 [39-44]	0.052
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	77[68-86]	133 [65-238]	0.153
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	67[62-82]	113 [56-217]	0.148
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	2 [0-2]	3 [1-4]	0.032
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.2 [0.1-0.2]	0.1 [0.1-0.2]	0.949
Возраст женщины (в годах)	35 [32-38]	33 [30-34]	0.260

Таблица 18 – Результаты регрессионного анализа факторов риска внематочной беременности после попытки ЭКО

<i>Предикторы внематочной беременности в результате ЭКО</i>	<i>ОВ</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Доля сперматозоидов с подвижностью категории В	0.943	0.871-1.021	0.149
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В	0.932	0.886-0.979	0.006
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией	0.970	0.552-1.705	0.916
Тератозооспермия	0.540	0.056-5.179	0.593

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

3.6.1 Результаты поиска прогностических факторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО-ICSI

Был проведён унивариатный анализ прогностических факторов, ассоциированных с положительной динамикой уровня ХГЧ после ICSI. Результаты представлены в таблице 19. Среди числа спермиологических синдромов значимыми предикторами оказались олигозооспермия ($p = 0.03$), вискозипатия эякулята ($p = 0.003$) и агглютинация сперматозоидов ($p < 0.001$).

В таблице 20 показаны результаты унивариатного анализа для количественных переменных. В циклах ICSI, которые привели и не привели к повышению уровня ХГЧ, отмечались различия по распределению таких переменных, как возраст партнёров и время разжижения эякулята.

Таблица 19 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО-ICSI среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы положительного ХГЧ-ответа после ЭКО-ICSI</i>		<i>Частота повышения ХГЧ после ЭКО-ICSI</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	25.5% (255 / 1001)	0.030
	Нет	28.7% (692 / 2412)	
Астенозооспермия	Да	27.7% (257 / 928)	0.501
	Нет	27.8% (690 / 2485)	
Тератозооспермия	Да	27.3% (526 / 1927)	0.264
	Нет	28.3% (421 / 1486)	
Вискозипатия эякулята	Да	23.4% (158 / 674)	0.003
	Нет	28.8% (789 / 2739)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	23.9% (303 / 1269)	< 0.001
	Нет	30.0% (644 / 2144)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	24.7% (23 / 93)	0.298
	Нет	27.8% (924 / 3320)	
Миома матки	Да	30.2% (26 / 86)	0.340
	Нет	27.7% (921 / 3327)	
Трубный фактор бесплодия	Да	27.1% (742 / 2742)	0.040
	Нет	30.5% (205 / 671)	

Продолжение Таблицы 19

Низкий овариальный резерв	Да	22.7% (43 / 189)	0.066
	Нет	28.0% (904 / 3224)	
Синдром поликистозных яичников	Да	32.4% (47 / 145)	0.118
	Нет	27.5% (900 / 3268)	

Таблица 20 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО-ICSI среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы положительного ХГЧ-ответа после ЭКО-ICSI</i>	<i>ХГЧ-ответ</i>		<i>p</i>
	<i>+</i>	<i>-</i>	
Возраст (в годах)	35 [32-40]	36 [32-41]	< 0.001
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	45 [30-45]	0.008
Объём эякулята (мл)	2.8 [2-3.6]	2.9 [2-3.6]	0.982
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	36 [16-63]	36 [14-63]	0.387
Количество сперматозоидов (млн)	96 [41-187]	91 [36-174]	0.142
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	11 [4-18]	11 [4-17]	0.648
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	27 [20-33]	28 [21-34]	0.313
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	40 [28-51]	40 [29-50]	0.880

Продолжение Таблицы 20

Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	7 [5-11]	7 [5-10]	0.398
Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	51 [41-63]	52 [42-62]	0.656
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	45 [14-97]	43 [14-93]	0.264
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	36 [11-81]	35 [10-78]	0.380
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	3 [1-5]	3 [1-5]	0.678
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.1 [0.1-0.4]	0.1 [0.1-0.4]	0.552
Возраст женщины (в годах)	33 [30-36]	34 [30-38]	< 0.001

Вышеперечисленные категориальные и количественные переменные были использованы для построения модели логистической регрессии для определения предикторов положительного ХГЧ-ответа для ЭКО-ICSI. Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 21. Из числа показателей спермограммы, включённых в этот анализ, независимыми предикторами выступили время разжижения эякулята (ОВ = 0.982; 95% ДИ 0.964-0.999; $p = 0.042$), вязкозипатия эякулята (ОВ = 0.779; 95% ДИ 0.638-0.951; $p = 0.014$) и агглютинация сперматозоидов (ОВ = 0.721; 95% ДИ 0.615-0.846; $p < 0.001$).

Таблица 21 – Результаты регрессионного анализа предикторов положительного ХГЧ-ответа после ЭКО-ICSI

<i>Предикторы положительного ХГЧ-ответа после ЭКО-ICSI</i>	<i>ОВ</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Возраст мужчины	1.008	0.994-1.023	0.259
Время разжижения эякулята	0.982	0.964-0.999	0.042
Олигозооспермия	0.920	0.771-1.098	0.356
Вискозипатия эякулята	0.779	0.638-0.951	0.014
Агглютинация сперматозоидов	0.721	0.615-0.846	< 0.001
Возраст женщины	0.942	0.924-0.960	< 0.001
Трубный фактор бесплодия	0.923	0.764-1.116	0.409

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

В таблице 22 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 23 показаны результаты унивариатного анализа среди количественных переменных.

Таблица 22 – 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)	
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)	

Продолжение Таблицы 22

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 23 – 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
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

Продолжение Таблицы 23

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 24. 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 24 – 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

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

В таблице 26 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 27. 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 25 – 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

Продолжение Таблицы 25

	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)	
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

Таблица 26 – Результаты унивариатного 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

Продолжение Таблицы 26

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
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

Продолжение Таблицы 26

Возраст женщины (в годах)	32 [30-36]	34 [30-38]	< 0.001
---------------------------	------------	------------	------------

Таблица 27 – 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

3.6.4 Результаты поиска прогностических факторов невынашивания беременности после ЭКО-ICSI

Выполнен унивариатный анализ среди категориальных переменных, которые являются потенциальными предикторами потери беременности после ЭКО-ICSI. Результаты анализа представлены в таблице 28. Статистически значимым прогностическим фактором оказалась только агглютинация сперматозоидов. В

таблице 29 показаны результаты унивариатного анализа среди количественных переменных. Единственным значимым количественным предиктором оказалось время разжижения эякулята.

В результате мультивариатного регрессионного анализа было установлено, что как агглютинация сперматозоидов (ОВ = 1.719; 95% ДИ 1.220-2.422; $p = 0.002$), так и время разжижения эякулята (ОВ = 1.048; 95% ДИ 1.011-1.087; $p = 0.011$) обладают статусом независимых предикторов потери беременности, наступившей в результате ЭКО-ICSI.

Таблица 28 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов потери беременности, наступившей в результате ЭКО-ICSI, среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы потери беременности после ЭКО-ICSI</i>		<i>Частота невынашивания</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	4.0% (38 / 952)	0.367
	Нет	4.3% (100 / 2305)	
Астенозооспермия	Да	4.9% (43 / 883)	0.160
	Нет	4.0% (95 / 2374)	
Тератозооспермия	Да	4.4% (82 / 1847)	0.286
	Нет	4.0% (56 / 1410)	
Вискозипатия эякулята	Да	3.2% (21 / 647)	0.096
	Нет	4.5% (117 / 2610)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	5.7% (71 / 1240)	0.001
	Нет	3.2% (65 / 2017)	

Продолжение Таблицы 28

<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	4.4% (4 / 91)	0.544
	Нет	4.2% (134 / 3166)	
Миома матки	Да	4.6% (4 / 86)	0.499
	Нет	4.2% (134 / 3161)	
Трубный фактор бесплодия	Да	4.2% (110 / 2610)	0.484
	Нет	4.4% (28 / 637)	
Низкий овариальный резерв	Да	5.0% (9 / 181)	0.359
	Нет	4.2% (129 / 3066)	
Синдром поликистозных яичников	Да	5.0% (7 / 140)	0.382
	Нет	4.2% (131 / 3107)	

Таблица 29 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов потери беременности после ЭКО-ICSI среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы потери беременности после ЭКО-ICSI</i>	<i>Невынашивание</i>		<i>p</i>
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	
Возраст (в годах)	36 [33-41]	36 [32-41]	0.210
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	30 [25-30]	0.007
Объём эякулята (мл)	2.8 [2-3.5]	2.9 [2-3.6]	0.559
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	37 [17-69]	36 [15-63]	0.378
Количество сперматозоидов (млн)	99[36-192]	94 [36-177]	0.403

Продолжение Таблицы 29

Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	10 [4-18]	11 [5-17]	0.949
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	26 [19-31]	28 [21-34]	0.058
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	39 [25-51]	41 [29-51]	0.415
Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	8 [5-11]	7 [5-10]	0.228
Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	52 [40-63]	51 [41-62]	0.712
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	46 [12-107]	44 [14-95]	0.491
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	40 [8-83]	35 [11-80]	0.641
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	3 [1-5]	3 [1-5]	0.969
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.2 [0.1-0.4]	0.1 [0.1-0.3]	0.566
Возраст женщины (в годах)	33 [30-37]	34 [30-38]	0.313

3.6.5 Результаты поиска прогностических факторов недоношенности при наступлении беременности в результате ЭКО-ICSI

В нашей выборке отмечено только 2 случая преждевременных родов при беременности, наступившей после ЭКО-ICSI. Попытки статистического анализа не проводились. У отца одного из детей отмечалась абсолютная тератозооспермия при нормальном количестве и подвижности сперматозоидов (223 млн; 32% сперматозоидов с прогрессивной подвижностью). У отца другого ребёнка, родившегося раньше срока, были отмечены олигозооспермия (6 млн/мл) и астенозооспермия (13% сперматозоидов с прогрессивной подвижностью) в сочетании с вискозипатией эякулята.

3.6.6 Результаты поиска прогностических факторов внематочной беременности после ЭКО-ICSI

Результаты унивариатного анализа среди категориальных переменных, являющихся возможными предикторами внематочной беременности, представлены в таблице 30. Единственным значимым предиктором среди изученных категориальных переменных оказалась астенозооспермия ($p = 0.016$).

В таблице 31 представлены результаты унивариатного анализа для количественных переменных. Наблюдались статистически значимые различия по характеристикам подвижности сперматозоидов – доле сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью ($p = 0.008$) и суммарной доле сперматозоидов с прогрессивной подвижностью ($p = 0.031$).

Вышеперечисленные переменные были использованы для построения модели логистической регрессии. Результаты мультивариатного регрессионного анализа представлены в таблице 32. Ни один из включённых в модель параметров,

как со стороны показателей спермограммы, так и женских факторов, не оказался статистически значимым независимым предиктором эктопической беременности.

Таблица 30 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов внематочной беременности после ЭКО-ICSI среди категориальных переменных

<i>Потенциальные предикторы внематочной беременности после ЭКО-ICSI</i>		<i>Частота внематочной беременности</i>	<i>p</i>
<i>Показатели спермограммы</i>			
Олигозооспермия	Да	0.2% (2 / 952)	0.219
	Нет	0.5% (11 / 2305)	
Астенозооспермия	Да	1.5% (13 / 883)	0.016
	Нет	0% (0 / 2374)	
Тератозооспермия	Да	0.3% (6 / 1847)	0.310
	Нет	0.5% (7 / 1410)	
Вискозипатия эякулята	Да	0.5% (3 / 647)	0.494
	Нет	0.4% (10 / 2610)	
Агглютинация сперматозоидов	Да	0.6% (7 / 1240)	0.186
	Нет	0.3% (6 / 2017)	
<i>Гинекологические факторы</i>			
Эндометриоз	Да	0% (0 / 91)	0.691
	Нет	0.4% (13 / 3166)	
Миома матки	Да	0% (0 / 86)	0.706
	Нет	0.4% (13 / 3161)	

Продолжение Таблицы 30

Трубный фактор бесплодия	Да	0.4% (11 / 2610)	0.506
	Нет	0.3% (2 / 637)	
Низкий овариальный резерв	Да	0.5% (1 / 181)	0.525
	Нет	0.4% (12 / 3066)	
Синдром поликистозных яичников	Да	0% (0 / 140)	0.564

Таблица 31 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов внематочной беременности после ЭКО-ICSI среди количественных переменных

<i>Потенциальные предикторы внематочной беременности после ЭКО-ICSI</i>	<i>Внематочная беременность</i>		<i>p</i>
	<i>Да</i>	<i>Нет</i>	
Возраст (в годах)	33 [31-38]	36 [32-41]	0.192
Время разжижения эякулята (в минутах)	30 [30-30]	30 [30-30]	0.496
Объём эякулята (мл)	2.7 [2-3.1]	2.9 [2-3.6]	0.479
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	48 [25-65]	36 [15-63]	0.256
Количество сперматозоидов (млн)	110 [59-230]	94 [36-178]	0.341
Доля сперматозоидов с быстрой прогрессивной подвижностью категории А (%)	21 [12-24]	11 [4-17]	0.008
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категории В (%)	30 [27-34]	28 [21-34]	0.188

Продолжение Таблицы 31

Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В (%)	46 [42-55]	40 [29-51]	0.031
Доля сперматозоидов без прогрессивной подвижности категории С (%)	6 [5-9]	7 [5-10]	0.443
Доля неподвижных сперматозоидов категории D (%)	48 [38-52]	51 [41-62]	0.110
Общее количество подвижных сперматозоидов (млн)	57[30-198]	44 [14-96]	0.205
Общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн)	52[24-177]	36 [11-80]	0.145
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией (%)	4 [2-5]	3 [1-5]	0.492
Концентрация лейкоцитов в эякуляте (млн/мл)	0.1 [0.1-0.4]	0.1 [0.1-0.3]	0.812
Возраст женщины (в годах)	31 [29-35]	34 [30-38]	0.179

Таблица 32 – Результаты регрессионного анализа факторов риска внематочной беременности после попытки ЭКО-ICSI

<i>Предикторы внематочной беременности в результате ЭКО-ICSI</i>	<i>ОВ</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Доля сперматозоидов с подвижностью категории А	0.986	0.922-1.055	0.137
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью категорий А и В	1.064	0.980-1.154	0.688

Продолжение Таблицы 32

Астенозооспермия	—	—	0.991
------------------	---	---	-------

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня, как известно, около 80 млн пар во всем мире вступают в программу ВРТ. Это случается потому, что около 10% всех супружеских пар испытывают проблемы с физиологическим зачатием ребенка [148].

Исследования в области репродуктивной медицины позволили специалистам усилить внимание на разработку новых протоколов лечения женского и мужского бесплодия, направленных на увеличение вероятности рождения живого здорового потомства в результате применения ВРТ.

Однако, несмотря на постоянные усилия, направленные на повышение вероятности наступления беременности, эффективность программ ВРТ остается около 30-35% из расчета на цикл стимуляции [149].

Все больше исследований подтверждает данные о роли вклада мужского фактора бесплодия в эффективность программ ВРТ, так как на сегодняшний день 40-50% в структуре причин бесплодия занимает именно мужской фактор [150,151] и многие ученые сходятся во мнении, что за последние 50 лет отмечается тенденция к ухудшению показателей спермограммы у мужчин, что проявляется в уменьшении объема эякулята, снижении концентрации сперматозоидов, снижении подвижности сперматозоидов и увеличении числа морфологически не нормальных сперматозоидов.

Объем заболеваний и клинических синдромов, сопровождающихся изменениями показателей эякулята, чрезвычайно широк и включает различные внутренние и внешние факторы. Так, к нарушению репродуктивной функции у мужчин могут привести иммунные, эндокринные, метаболические, сосудистые нарушения, воспалительные процессы, заболевания нервной системы и психологические расстройства, врожденные или приобретенные заболевания, воздействие химических и физических факторов окружающей среды и т.д. [150,152]. Так же, необходимо отметить, что в 30% случаев причины мужского бесплодия идеопатические.

Антиспермальные антитела (АСА) представляют собой иммуноглобулины, направленные против антигенов, располагающихся на поверхности сперматозоидов [153–155]. Зрелые сперматозоиды в норме располагаются за гематотестикулярным барьером. Следовательно, сперматозоиды физиологически не подвержены воздействию мужской иммунной системы. Однако, когда гематотестикулярный барьер нарушен или поврежден из-за травмы или болезни, зрелые зародышевые клетки (носители антигена) подвергаются воздействию иммунной системы, что приводит к развитию АСА, и как следствие приводит к агглютинации сперматозоидов [156]. Хотя не все АСА нарушают функцию сперматозоидов, АСА могут изменять подвижность, акросомную реакцию, капацитацию и способность к оплодотворению сперматозоидов [157,158]. Иммунологическое бесплодие диагностируется только при наличии признаков изменения функциональной способности сперматозоидов из-за АСА [159,160]. Однако показания для тестирования на АСА неясны, а клиническая значимость обнаружения АСА в сыворотке сомнительна. Сообщалось о высокой распространенности АСА у мужчин с бесплодием (3,9–15,6%) [161–165], значительно выше, чем у фертильных мужчин (0,9–2,5%) . Однако в недавнем исследовании более 10 000 мужчин из бесплодных пар распространенность АСА была не такой высокой, как ожидалось, и оценивалась в пределах от 2% до 4% [166]. Это было связано с порогом, используемым для определения положительного теста АСА.

Показания к исследованию АСА при мужском бесплодии обычно основаны на данных анамнеза пациента. Точно так же определенные параметры спермы могут указывать на наличие АСА. Агглютинация сперматозоидов является важным показателем для проведения теста на АСА [157], хотя связь между агглютинацией сперматозоидов и АСА не является сильной, и агглютинация сперматозоидов может происходить в результате других факторов, помимо антител к сперматозоидам [167]. Недавно в исследовании, проведенном у 195 пациентов с АСА в сперме, была изучена связь между агглютинацией сперматозоидов и АСА [168]. Примечательно, что более одной трети пациентов с

агглютинацией сперматозоидов имели АСА с агглютинацией сперматозоидов по сравнению с менее чем 3% пациентов без агглютинации сперматозоидов. Лабораторное руководство ВОЗ 2010 г. по исследованию и обработке спермы человека описывает агглютинацию сперматозоидов как признаки наличия АСА. [169]

В нашем исследовании показано, что 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 программе 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 не вынашивания беременности в программе ВРТ методом ЭКО-ICSI (ОВ = 1.719; 95% ДИ 1.220-2.422; $p = 0.002$). При агглютинации происходит прилипание сперматозоидов к эпителиальным клеткам, тяжам слизи или фрагментам разрушенных клеток. При агглютинации наблюдают слипание сперматозоидов, которое может иметь различный характер – «головка к головке», «хвост к хвосту», «головка к хвосту». Возможно, это явление связано с иммунологическими процессами. Сперматозоиды могут агглютинировать в присутствии бактерий, агглютинация может быть вызвана сывороткой, содержащей половые гормоны. Все эти возможные факторы не всегда оцениваются у мужчин перед вступлением в программу ВРТ, тем самым происходит повышение рисков неудачных исходов ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI [170].

Олигозооспермия является клиническим проявлением многих воспалительных заболеваний, в том числе и генетических. Например у мужчин с делецией GOLGA2P3Y имели сниженную концентрацию и подвижность сперматозоидов по сравнению с мужчинами без делеции или с делецией GOLGA2P2Y [171]. Все эти возможные заболевания, следовательно могут отрицательно влиять на концентрацию сперматозоидов и как следствие по нашим данным на неудачные исходы ВРТ. Согласно полученным результатам

олигозооспермия отрицательно влияет на частоту положительного ХГЧ-ответа (ОВ = 1.641; 95% ДИ 1.155-2.330; $p = 0.006$) в программе ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI ($p=0,03$) и увеличивает частоту невынашивания беременности ($p = 0.034$) в программе ВРТ методом ЭКО. Олигозооспермия уменьшает частоту клинической беременности в программе ВРТ методом ЭКО-ICSI ($p = 0.033$).

Исследователи обнаружили, что гипервязкость семенной жидкости связана со значительно более низкой частотой оплодотворения по сравнению с контрольной группой после ЭКО, но эта проблема была устранена с помощью ICSI. Кроме того, образцы с повышенной вязкостью характеризовались более низким процентом прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также уменьшенным количеством сперматозоидов. Семенная плазма составляет основную часть спермы и представляет собой сложную смесь белковых и небелковых компонентов. Она контролирует функции сперматозоидов и процессы, ведущие оплодотворению [172]. В последние годы были предложены различные методы уменьшения вязкости семенной жидкости, включая ферментативную обработку [173–175], предварительное разведение спермы питательной средой перед обработкой [176]. Однако повышенная вязкость разжиженной спермы не является простым механическим эффектом. Биофизические изменения и биохимическая этиология повышенной вязкости полностью не идентифицированы, поэтому ее влияние на мужскую фертильность может быть больше, чем просто механический эффект.

Молекулы, ответственные за реологическое поведение гипервязкости, могут влиять на капацитацию и акросомную реакцию. Следует отметить, что некоторые поверхностные гликопротеины сперматозоидов, участвующие в акросомной реакции и распознавании блестящей оболочки сперматозоидов, не синтезируются сперматозоидами, а секретируются клетками мужского полового тракта в семенную жидкость, а затем включаются в мембрану сперматозоидов [177]. Это, в свою очередь, может препятствовать оплодотворению или развитию эмбриона и может объяснить значительно более низкий уровень оплодотворения после обычного ЭКО в нашем исследовании, особенно у пациентов с высокой вязкостью

семенной жидкости. Кроме того, повышенная вязкость в результате гипофункции семенных пузырьков приводит к увеличению доли простатической жидкости, содержащей двухвалентный катион (Zn^{2+}). Высокое содержание Zn в отсутствие лиганда Zn семенных пузырьков может предотвратить деконденсацию хроматина сперматозоидов и может привести к нестабильности хроматина. Было показано, что частота дефектов целостности хроматина и упаковки увеличивается в сперме с высокой вязкостью [178]. Кроме того, в недавних исследованиях была показана корреляция между плохой упаковкой хроматина и наличием повреждений ДНК [179]. Аномалии хроматина оказали большое влияние на исход беременности, о чем свидетельствует отсутствие продолжающейся клинической беременности у пациенток с более высоким уровнем поврежденной ДНК [180].

Семенная антиоксидантная способность снижена в сперме человека с повышенной вязкостью, что может привести к окислительному стрессу [181,182]. Окислительный стресс возникает как следствие избыточной продукции активных форм кислорода или нарушения механизмов антиоксидантной защиты. Окислительный стресс в сперме может иметь серьезные последствия для целостности ДНК и нормального эмбрионального развития [183]. Не существует связи между предрасположенностью к денатурации ДНК и нормальным оплодотворением и ранним развитием эмбриона *in vitro*. Однако фрагментация ДНК сперматозоидов, по-видимому, влияет на постимплантационное развитие эмбриона и может поставить под угрозу жизнеспособность эмбриона, что приводит к прерыванию беременности [184]. Между прочим, поскольку качество спермы может быть нарушено, мы можем предположить, что генетическая этиология или поврежденная ДНК сперматозоидов могут быть ответственны за значительно более низкую имплантацию и клиническую беременность у пациентов с повышенной вязкостью. Кроме того, семенная плазма обладает защитным механизмом в предотвращении перекисного окисления фосфолипидов и жирных кислот, что может привести к повреждению мембраны и потере ультраструктурных свойств сперматозоидов. Гипервязкость спермы может нарушить любую из этих функций. Обнаружена связь повышенной вязкости

эякулята и аномалий хроматина ядер сперматозоидов [178], что влияет на развитие эмбрионов и частоту наступления беременности при ВРТ. Причиной повышенной вязкости могут быть инфекция, воспаление, лейкоспермия, генетические факторы (муковисцидоз).

По нашим данным 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 программе ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI (ОВ = 0.779; 95% ДИ 0.638-0.951; $p = 0.014$) и (ОВ = 0.967; 95% ДИ 0.949-0.986; $p = 0.001$) соответственно, а так же отрицательно влияет на рождения ребенка (ОВ = 0.963; 95% ДИ 0.941-0.986; $p = 0.002$) в программе ВРТ методом ЭКО.[185]

В заключение по данному параметру эякулята, хочется отметить, что вязкость семенной жидкости может отрицательно влиять на исход ЭКО/ИКСИ. Независимо от того, приводит ли повышенная вязкость семенной жидкости к нарушению функции сперматозоидов, снижению стабильности ДНК сперматозоидов или повреждению ДНК. Причина этого явления остается малоизученной, но, по-видимому, оказывает негативное влияние на развитие эмбриона и успешное течение беременности.

На сегодняшний день клиническое значение лейкоспермии и ее влияние на исходы ЭКО и ICSI противоречивы. Данное исследование показало, что у пациентов с лейкоспермией наблюдается значительное неблагоприятное воздействие на концентрацию сперматозоидов и скорость прогрессивной подвижности по сравнению с пациентами без лейкоспермии[186]. Плохое качество спермы, связанное с лейкоспермией, может быть результатом АФК и медиаторов воспаления, высвобождаемых пероксидазоположительными лейкоцитами. Активированные лейкоциты продуцируют больше АФК, чем продуцирующие АФК сперматозоиды. *In vitro* было однозначно продемонстрировано, что АФК обладают высокой токсичностью. Высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот в мембранах сперматозоидов повышает их восприимчивость к перекисному окислению липидов под действием

АФК, что нарушает движение хвоста [140]. Многие исследования показали, что повышенное количество лейкоцитов в семенной жидкости связано с худшими параметрами спермы. Образцы спермы с повышенным количеством лейкоцитов показывают значительное снижение общего количества сперматозоидов, индекса подвижности сперматозоидов и общего количества подвижных сперматозоидов. Diemer наблюдал снижение скорости прогрессирующей подвижности сперматозоидов *in vitro* после инкубации с лейкоцитами [187].

В данном исследовании авторы обнаружили, что частота оплодотворения была одинаковой в группе с лейкоспермией и в группе без лейкоспермии, что прослеживается со многими исследованиями, опубликованными в последнее десятилетие или более [188]. Имеются различия между экспериментальными данными *in vitro* и *in vivo* по лейкоспермии. Одна из возможных причин заключается в том, что наиболее часто используемые методы подготовки спермы, в том числе центрифугирование в градиенте плотности и плавание в ВРТ, устраняют большинство вредных веществ в сперме и улучшают концентрацию и качество сперматозоидов. Снижает негативное влияние лейкоспермии на показатели осеменения. Другой причиной является правильная корректировка методов осеменения после точной оценки спермы в лаборатории ВРТ перед осеменением. Когда количество или качество спермы плохое, использование ICSI может еще больше снизить риск аномального осеменения. В частности, использование ICSI резко увеличилось и стало наиболее часто используемым методом осеменения в последние годы.

По сравнению с вопросом о частоте оплодотворения вопрос о том, влияет ли лейкоспермия на клинический исход ВРТ, кажется более сложным и трудным для ответа. Однако в большинстве исследований предполагается, что нет существенной разницы в клинических исходах лейкоспермии по сравнению с нелейкоспермией. Эти результаты приводят к новому вопросу, нужно ли лечить лейкоспермию, если паре запланировано ВРТ. В частности, существующие исследования пациентов с лейкоспермией по сравнению с пациентами без

лейкоспермии показали, что использование ЭКО или ICSI не оказывает существенного влияния на клинические исходы [189].

В нашем исследовании мы ретроспективно сравнили клинические результаты оплодотворения (обычное ЭКО и ICSI). По сравнению с традиционным ЭКО и ICSI не было выявлено существенной разницы в частоте оплодотворения, частоте наступления клинической беременности и частоте живорождений при отдельном оплодотворении в группе с лейкоспермией. Кроме того, при изучении метода оплодотворения также не было различий в частоте оплодотворения, частоте наступления клинической беременности или живорождения между традиционным ЭКО и ICSI при отдельном оплодотворении в группе с лейкоспермией.

Таким образом, наше исследование с новой точки зрения всесторонне проанализировало и сравнило влияние лейкоспермии на ВРТ. Во-первых, по сравнению с нелейкоспермией лейкоспермия не влияла на основной клинический исход ЭКО. Различные методы оплодотворения также не повлияли на показатели оплодотворения, клинической беременности и живорождения. Наше исследование представляет собой ретроспективный анализ с ограниченным размером выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние разработки в области ВРТ и внедрение в практику новых технологий позволяют мужчинам с репродуктивными проблемами иметь своих биологических детей. Большое значение для реализации фертильности имеет своевременное выявление и понимание прогностических аспектов параметров спермограммы [190].

В связи с существующей в последнее время тенденцией к учащению нарушений репродуктивной функции как женщин, так и мужчин, использование ВРТ приобретает все большую популярность. В сравнении с успехами в выявлении и лечении женского бесплодия диагностика и терапия мужского, особенно идиопатического, по-прежнему остается малоэффективной и носит в основном эмпирический характер.

Нарушение фертильности у мужчин зависит от многих факторов и может быть результатом различного рода эндокринных, генетических и иммунологических патологических состояний. При этом идиопатические изменения качества спермы составляют большую часть причин мужского бесплодия. Диагностика мужского фактора представляет собой комплексный процесс, включающий оценку образа жизни, психологического состояния и общего здоровья репродуктивной системы. Основным диагностическим инструментом для выявления причин 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. 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.[20]

Оценивая полученные данные исследования, мы видим, что значимыми

параметрами, которые отрицательно влияют на исходы ВРТ оказались степень агглютинации сперматозоидов, олигозооспермия, время разжижения эякулята. Возможно, эти явления связаны с иммунологическими процессами, генетическими факторами, идиопатическими причинами. Сперматозоиды могут агглютинировать в присутствии бактерий, агглютинация может быть вызвана сывороткой, содержащей половые гормоны. Все эти возможные факторы не всегда оцениваются у мужчин перед вступлением в программу ВРТ, тем самым происходит повышение рисков неудачных исходов ВРТ методом ЭКО и методом ЭКО-ICSI.

Несомненно, для окончательного подтверждения положительного 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.

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 так же 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 Аположительно 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 Вотрицательно 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 и олигозооспермии.

2. Андрологи должны стремиться улучшить вышеуказанные результаты различными методами лечения для увеличения количества благоприятных исходов 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 олигозооспермии 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 исходов беременности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ICSI – intra cytoplasmic sperm injection

IMSI – intracytoplas micromorphologically normal sperminjection

PICSI – physiological intracytoplasmic sperminjection.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

Гн – гонадотропины

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

К – кортизол

ЛГ – лютеинизирующий гормон

СКЯ – синдром поликистозных яичников

ФСГ – фолликуло стимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ESHREE – Uropean Society of Human Reproduction and Embryology (Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии)

ICSMART – международный комитета по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gassei K., Orwig K.E. Experimental methods to preserve male fertility and treat male factor infertility // *Fertil. Steril. Elsevier Inc.*, 2016. Т. 105, № 2. С. 256–266.
2. Kumar R. Male infertility -- Current concepts // *Indian J. Urol.* 2011. Т. 21, № 1. С. 39–40.
3. 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. Т. 90, № 5. С. 184–201.
4. Jo J. и др. Semen Quality Improvement in a Man with Idiopathic Infertility Treated with Traditional Korean Medicine: A Case Report // *Explor. J. Sci. Heal. Elsevier*, 2015. Т. 11, № 4. С. 320–323.
5. А. Н. и др. Unexplained male infertility: Diagnosis and management // *Int. Braz J Urol.* 2012. Т. 38, № 5. С. 576–594.
6. Русанова Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы // *Журнал исследований социальной политики.* 2013.
7. Izzo C.R., Monteleone P.A.A., Serafini P.C. Human reproduction: current status // *rev assoC Med Bras.* 2015. Т. 61, № 6. С. 1–6.
8. Zeinab H., Zohreh S., Samadaee Gelehkolae K. Lifestyle and Outcomes of Assisted Reproductive Techniques: A Narrative Review. // *Glob. J. Health Sci.* 2015. Т. 7, № 5. С. 11–22.
9. Nicolau P. и др. Alcohol consumption and in vitro fertilization: a review of the literature // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Т. 30, № 11. С. 759–763.
10. Chapuis A. и др. Sperm quality and paternal age: effect on blastocyst formation and pregnancy rates // *Basic Clin. Androl.* 2017. Т. 27, № 1. С. 2.
11. Esteves S.C. и др. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: Systematic review and meta-analysis // *Asian J. Androl.* 2016. Т. 18, № 2. С. 246–253.

12. Alhathal N., San Gabriel M., Zini A. Beneficial effects of microsurgical varicocoelectomy on sperm maturation, DNA fragmentation, and nuclear sulfhydryl groups: a prospective trial // *Andrology*. 2016. Т. 4, № 6. С. 1204–1208.
13. Miller KD, Coughlin MT L.P. Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters // *Horm Res*. 2001.
14. Liu D.Y., Baker H.W.G. [Assessment of human sperm function and clinical management of male infertility]. // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007. Т. 13, № 2. С. 99–109.
15. Автореферат. Ш.М.А.В. репродуктивные технологии в браке при мужском бесплодии. // Д. . докт. мед. наук.-М.-2007.-. No Title.
16. Aran B. и др. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in relation to the meiotic pattern in patients with severe oligoasthenozoospermia // *Fertil. Steril*. 2003. Т. 80, № 1. С. 91–95.
17. Cavagna M. и др. The influence of leukocytospermia on the outcomes of assisted reproductive technology. // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2012. Т. 10. С. 44.
18. Mansour R. и др. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2006 // *Hum. Reprod*. 2014. Т. 29, № 7. С. 1536–1551.
19. Наумов Н.П., Шатылко Т.В., Гамидов С.И. и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий // *Opin. Lead*. 2021. т. 6 (47). с. 30–36.
20. С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, А.Ю.Попова и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) // *Андрология и генитальная хирургия*. 2017. Т. Т. 18. – №. С. 28–36.
21. Lindsay T.J., Vitrikas K.R. Evaluation and treatment of infertility // *Am. Fam. Physician*. 2015. Т. 91, № 5. С. 308–314.
22. Kessler L.M. и др. Infertility Evaluation and Treatment among Women in the

- United States // *Fertil. Steril.* 2013. T. 100, № 4. С. 1–16.
23. Ring J.D., Lwin A.A., Köhler T.S. Current medical management of endocrine-related male infertility. // *Asian J. Androl.* 2016. T. 18, № 3. С. 357–363.
 24. Dabaja A. a, Schlegel P.N. Medical treatment of male infertility // *Transl Androl Urol.* 2014. T. 3, № 1. С. 9–16.
 25. Ramasamy R., Stahl P.J., Schlegel P.N. Medical therapy for spermatogenic failure. // *Asian J. Androl.* 2012. T. 14, № 1. С. 57–60.
 26. Havrylyuk A. и др. Nowe aspekty niepłodności partnerskiej: Czynniki męskie // *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015. T. 69. С. 1228–1238.
 27. Damani M.N., Shaban S.F. Medical Treatment of Male Infertility // *Glob. Libr. Women's Med.* 2009.
 28. Tournaye H. Male factor infertility and ART. // *Asian J. Androl.* 2012. T. 14, № 1. С. 103–108.
 29. Steptoe P.C., Edwards R.G. BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO // *Lancet.* 1978. T. 312, № 8085. С. 366.
 30. Kamel R.M. Assisted reproductive technology after the birth of Louise Brown // *J. Reprod. Infertil.* 2013. T. 14, № 3. С. 96–109.
 31. Sunderam S. и др. Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2017 // *MMWR. Surveill. Summ.* 2020. T. 69, № 9. С. 1–20.
 32. Sullivan E.A. и др. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) world report: Assisted reproductive technology 2004 // *Hum. Reprod.* 2013. T. 28, № 5. С. 1375–1390.
 33. De Geyter C. и др. Twenty years' experience with the Swiss data registry for assisted reproductive medicine: Outcomes, key trends and recommendations for improved practice // *Swiss Med. Wkly.* 2015. T. 145, № January 2001. С. 1–13.
 34. Мирский В.Е., Рищук С.В. Руководство по детской и подростковой андрологии (организационно-клинические аспекты) [Электронный ресурс]. URL: https://www.studmed.ru/mirskiy-v-e-rischuk-s-v-rukovodstvo-po-detskoy-i-podrostkovoy-andrologii-organizacionno-klinicheskie-aspekty-_8add51e841b.html (дата обращения: 22.05.2022).

35. Calhaz-Jorge C. и др. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: Results generated from European registers by ESHRE // Hum. Reprod. 2016. Т. 31, № 8. С. 1638–1652.
36. Esbert M. и др. Impact of sperm DNA fragmentation on the outcome of IVF with own or donated oocytes // Reprod. Biomed. Online. 2011. Т. 23, № 6. С. 704–710.
37. Takeshima K. и др. Efficacy, safety, and trends in assisted reproductive technology in Japan-analysis of four-year data from the national registry system // J. Assist. Reprod. Genet. 2014. Т. 31, № 4. С. 477–484.
38. Luke B. и др. Birth outcomes by infertility diagnosis: Analyses of the Massachusetts outcomes study of assisted reproductive technologies (MOSART) // J. Reprod. Med. 2015. Т. 60, № 6. С. 480–490.
39. Эверт Л.С. и др. ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ PREGNANCY OUTCOMES AND HEALTH OF CHILDREN BORN FOLLOWING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES. С. 65–69.
40. B. L. и др. Birth outcomes by infertility diagnosis: Analyses of the Massachusetts outcomes study of assisted reproductive technologies (MOSART) // J. Reprod. Med. 2015. Т. 60, № 6. С. 480–490.
41. Thoma M.E. и др. National Vital Statistics Reports Technology : Comparing Birth Certificate and National ART Surveillance System Data , 2011. 2014. Т. 63, № 8.
42. Богатырева Е.В., Гренкова Ю.М., Алмазова В.А. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (опыт работы). 2012. Т. 4, № 40. С. 209–212.
43. Hansen M. и др. Assisted reproductive technology and birth defects: A systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2013. Т. 19, № 4. С. 330–353.
44. Wen J. и др. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: A meta-analysis // Fertil. Steril. Elsevier Inc., 2012. Т. 97, № 6. С. 1331-1337.e4.
45. Gupta P., Nayan N., Sharma M. Perinatal outcomes among children born by assisted reproductive techniques-a hospital-based case control study // Med. J.

- Armed Forces India. Director General, Armed Forces Medical Services, 2012. Т. 68, № 2. С. 132–135.
46. Pandey S. и др. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from ivf/icsi: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2012. Т. 18, № 5. С. 485–503.
 47. McDonald S. и др. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Т. 193, № 1. С. 141–152.
 48. Feuer S.K., Camarano L., Rinaudo P.F. ART and health: Clinical outcomes and insights on molecular mechanisms from rodent studies // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. Т. 19, № 4. С. 189–204.
 49. Tararbit K. и др. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: A population-based evaluation // *Hum. Reprod.* 2013. Т. 28, № 2. С. 367–374.
 50. Li B. и др. Probing the effect of human normal sperm morphology rate on cycle outcomes and assisted reproductive methods selection // *PLoS One*. 2014. Т. 9, № 11.
 51. Neuman G., Koren G. Mothersisk update: reproductive outcomes after assisted conception. // *Can. Fam. Physician*. 2013. Т. 59, № 1. С. 33–34, 36.
 52. Nadarajah R. и др. Live birth rates and safety profile using dydrogesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques // *Singapore Med. J.* 2017. Т. 58, № 6. С. 294–297.
 53. Eftekhar M. и др. Comparison of conventional IVF versus ICSI in non-male factor, normoresponder patients. // *Iran. J. Reprod. Med.* 2012. Т. 10, № 2. С. 131–136.
 54. Nouri K. и др. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center--a pilot study. // *Reprod. Biol. Endocrinol. Reproductive Biology and Endocrinology*, 2013. Т. 11, № 1. С. 84.
 55. Sfontouris I.A. и др. Live birth rates using conventional in vitro fertilization compared to intracytoplasmic sperm injection in Bologna poor responders with a

- single oocyte retrieved // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. Т. 32, № 5. С. 691–697.
56. Nardelli A.A. и др. Assisted reproductive technologies (ARTs): evaluation of evidence to support public policy development. // *Reprod. Health.* 2014. Т. 11, № 1. С. 76.
57. Souza Setti A. и др. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: A meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2010. Т. 21, № 4. С. 450–455.
58. Hediger M.L. и др. Assisted reproductive technologies and children's neurodevelopmental outcomes // *Fertil. Steril.* 2013. Т. 99, № 2. С. 311–317.
59. Thoma M.E. и др. Births Resulting From Assisted Reproductive Technology: Comparing Birth Certificate and National ART Surveillance System Data, 2011 // *Natl. Vital Stat. Rep.* 2014. Т. 63, № 8. С. 1–11.
60. Murakami.pdf.
61. Kermani R.M. и др. Congenital anomalies in infants conceived by assisted reproductive techniques // *Arch. Iran. Med.* 2012. Т. 15, № 4. С. 228–231.
62. Nakasuji T. и др. The incidence of monozygotic twinning in assisted reproductive technology: Analysis based on results from the 2010 Japanese ART national registry // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014. Т. 31, № 7. С. 803–807.
63. Perkins K.M. и др. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011 // *Obstet. Gynecol.* 2015. Т. 125, № 1. С. 70–78.
64. Rumbold A.R. и др. Impact of male factor infertility on offspring health and development // *Fertil. Steril.* 2019. Т. 111, № 6. С. 1047–1053.
65. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // *Hum. Reprod. Update.* 2014. Т. 21, № 4. С. 411–426.
66. Kovac J.R., Khanna A., Lipshultz L.I. The Effects of Cigarette Smoking on Male Fertility Jason // *Postgrad. Med. J.* 2015. Т. 127, № 3. С. 338–341.
67. Wu Y. и др. Effect of paternal age on reproductive outcomes of intracytoplasmic sperm injection // *PLoS One.* 2016. Т. 11, № 2. С. 1–9.

68. Tsai Y.R. и др. The effect of advanced paternal age on the outcomes of assisted reproductive techniques among patients with azoospermia using cryopreserved testicular spermatozoa // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Taiwan LLC, 2013. Т. 52, № 3. С. 351–355.
69. Cetinkaya M.B. и др. Reproductive outcome of women 43 years and beyond undergoing ART treatment with their own oocytes in two Connecticut university programs // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013. Т. 30, № 5. С. 673–678.
70. Kim J.H. и др. Impact of Prepregnancy Body Mass Index on Pregnancy Outcome in Women with a Singleton Conceived by Assisted Reproductive Technology and Spontaneously Conceived Pregnancy: A Case-control Study // *J. Korean Acad. Nurs.* 2012. Т. 42, № 4. С. 517.
71. Stern J.E. и др. The effect of father's age in fertile, subfertile, and assisted reproductive technology pregnancies: A population based cohort study // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014. Т. 31, № 11. С. 1437–1444.
72. Kato K. и др. Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. Т. 10, № 1. С. 35.
73. Bromer J.G. и др. Reproductive efficiency of women over the age of 40 and the low risk of multiple pregnancies // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Т. 19. С. 39–45.
74. Chavarro J.E., Ehrlich S., Colaci D.S. NIH Public Access. 2013. Т. 98, № 1. С. 109–116.
75. Anifandis G. и др. The BMI of men and not sperm parameters impact on embryo quality and the IVF outcome. // *Andrology.* 2013. Т. 1. С. 85–89.
76. Thomsen L. и др. The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. // *Asian J. Androl.* 2014. № November 2013. С. 749–754.
77. Koning A.M.H. и др. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women // *Hum. Reprod.* 2012. Т. 27, № 2. С. 457–467.

78. Fertilization V. и др. MEN ' S BODY MASS INDEX IN RELATION TO EMBRYO QUALITY. 2013. Т. 98, № 5. С. 1193–1199.
79. Maheshwari а, Stofberg L., Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology - A systematic review // Hum. Reprod. Update. 2007. Т. 13, № 5. С. 433–444.
80. Lewis S.M., Kumar K. The paternal genome and the health of the Assisted Reproductive Technology child // Asian J. Androl. 2015. Т. 17. С. 616–622.
81. Künzle R. и др. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples // Fertil. Steril. 2003. Т. 79, № 2. С. 287–291.
82. Ramlau-Hansen С.Н. и др. Is Prenatal Exposure to Tobacco Smoking a Cause of Poor Semen Quality? A Follow-up Study // Am. J. Epidemiol. 2007. Т. 165, № 12. С. 1372–1379.
83. Buch J.G., Dikshit R.K., Mansuri S.M. Effect of certain volatile oils on ejaculated human spermatozoa. // Indian J. Med. Res. 1988. Т. 87. С. 361–363.
84. Waylen A.L. и др. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: A meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2009. Т. 15, № 1. С. 31–44.
85. Klonoff-Cohen Н. и др. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer // Fertil. Steril. 2001. Т. 76, № 4. С. 675–687.
86. GOMATHI С. и др. Effect of chronic alcoholism on semen—studies on lipid profiles // Int. J. Androl. 1993. Т. 16, № 3. С. 175–181.
87. MUTHUSAMI К., CHINNASWAMY P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality // Fertil. Steril. 2005. Т. 84, № 4. С. 919–924.
88. Marinelli D. и др. Mini-review of studies on the effect of smoking and drinking habits on semen parameters // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2004. Т. 207, № 3. С. 185–192.
89. Semen quality and frequency of smoking and alcohol consumption--an explorative study [Электронный ресурс]. URL: https://translated.turbopages.org/proxy_u/en

ru.ru.014f5bc8-628a374c-90785b24-

74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663540/ (дата обращения: 22.05.2022).

90. Guthauser B. и др. Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: A case report on reversible azoospermia and a literature review // *Alcohol Alcohol.* 2014. Т. 49, № 1. С. 42–44.
91. Hamdan M. и др. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Т. 21, № 6. С. 809–825.
92. Barbosa M.A.P. и др. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Т. 44, № 3. С. 261–278.
93. Gaskins A.J. и др. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Т. 102, № 1. С. 943–950.
94. da Luz C.M. и др. Association between number of formed embryos, embryo morphology and clinical pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection // *Rev. Bras. Ginecol. e Obstet.* 2016. Т. 38, № 9. С. 465–470.
95. Van Wely M. и др. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A cochrane review // *Hum. Reprod. Update.* 2012. Т. 18, № 2. С. 111.
96. Marci R. и др. GnRH antagonists in assisted reproductive techniques: a review on the Italian experience. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Т. 17, № 7. С. 853–873.
97. Эффективность и безопасность применения оргалутрана (ганиреликса) во время контролируемой стимуляции суперовуляции с целью предупреждения преждевременного выброса лютеинизирующего гормона: многоцентровое исследование [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32545724> (дата обращения: 22.05.2022).
98. Ahelik A. и др. Systemic oxidative stress could predict assisted reproductive

- technique outcome // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. Т. 32, № 5. С. 699–704.
99. Esteves S.C., Glina S. Recovery of spermatogenesis after microsurgical subinguinal varicocele repair in azoospermic men based on testicular histology // *Int. braz j urol.* 2005. Т. 31, № 6. С. 541–548.
 100. Ashkenazi J. и др. The impact of spermatic vein ligation on the male factor in in vitro fertilization-embryo transfer and its relation to testosterone levels before and after operation // *Fertil. Steril.* 1989. Т. 51, № 3. С. 471–474.
 101. Esteves S.C., Oliveira F. V., Bertolla R.P. Clinical Outcome of Intracytoplasmic Sperm Injection in Infertile Men With Treated and Untreated Clinical Varicocele // *J. Urol.* 2010. Т. 184, № 4. С. 1442–1446.
 102. Gokce A. и др. Association of left varicocele with height, body mass index and sperm counts in infertile men // *Andrology.* 2013. Т. 1, № 1. С. 116–119.
 103. Kirby E.W. и др. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2016. Т. 106, № 6. С. 1338–1343.
 104. Kohn J.R. и др. Varicocele Repair Prior to Assisted Reproductive Technology: Patient Selection and Special Considerations // *Res. Reports Urol.* 2020. Т. Volume 12. С. 149–156.
 105. Simon L. и др. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development // *Hum. Reprod.* 2014. Т. 29, № 11. С. 2402–2412.
 106. Mangoli V. и др. The outcome of ART in males with impaired spermatogenesis // *J. Hum. Reprod. Sci.* 2008. Т. 1, № 2. С. 73.
 107. Fauque P. и др. From ultrastructural flagellar sperm defects to the health of babies conceived by ICSI // *Reprod. Biomed. Online.* Reproductive Healthcare Ltd, Duck End Farm, Dry Drayton, Cambridge CB23 8DB, UK, 2009. Т. 19, № 3. С. 326–336.
 108. Mitchell V. и др. Outcome of ICSI with ejaculated spermatozoa in a series of men with distinct ultrastructural flagellar abnormalities // *Hum. Reprod.* 2006. Т. 21, № 8. С. 2065–2074.

109. Rossato M. и др. Role of seminal osmolarity in the regulation of human sperm motility // *Int. J. Androl.* 2002. Т. 25, № 4. С. 230–235.
110. Lay M.F. и др. Seminal plasma and IVF potential. Biochemical constituents of seminal plasma of males from in vitro fertilization couples // *J. Assist. Reprod. Genet.* *J Assist Reprod Genet*, 2001. Т. 18, № 3. С. 144–150.
111. Thonneau P. и др. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988–1989)* // *Hum. Reprod.* 1991. Т. 6, № 6. С. 811–816.
112. Tadeu Andrade-Rocha F. Physical analysis of ejaculate to evaluate the secretory activity of the seminal vesicles and prostate // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005. Т. 43, № 11.
113. Gonzales G.F., Kortebani G., Mazzolli A.B. Hyperviscosity and Hypofunction of the Seminal Vesicles // *Arch. Androl.* 1993. Т. 30, № 1. С. 63–68.
114. Wolf J.-P. и др. L'interaction gamétique au cours de la fécondation // *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain.* Paris: Springer Paris, 2011. С. 53–62.
115. Yanushpolsky E.H. и др. Is leukocytospermia clinically relevant? // *Fertil. Steril.* 1996. Т. 66, № 5. С. 822–825.
116. Ricci G. и др. Effect of seminal leukocytes on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcomes // *Fertil. Steril.* 2015. Т. 104, № 1. С. 87–93.
117. El Khattabi L. и др. Is intracytoplasmic morphologically selected sperm injection effective in patients with infertility related to teratozoospermia or repeated implantation failure? // *Fertil. Steril.* 2013. Т. 100, № 1. С. 62–68.
118. Leandri R.D. и др. Is intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) beneficial in the first ART cycle? A multicentric randomized controlled trial // *Andrology.* 2013. Т. 1, № 5. С. 692–697.
119. Barri P. Indications et résultats du don d'ovocyte en Espagne // *J. Gynécologie Obs. Biol. la Reprod.* 2005. Т. 34, № 7. С. 45–47.
120. Chansel-Debordeaux L. и др. Reproductive outcome in globozoospermic men:

- Update and prospects // *Andrology*. 2015. Т. 3, № 6. С. 1022–1034.
121. Migliaccio S. и др. Trunk Fat Negatively Influences Skeletal and Testicular Functions in Obese Men: Clinical Implications for the Aging Male // *Int. J. Endocrinol.* 2013. Т. 2013. С. 1–6.
 122. Komiya A. и др. Sperm Nuclear Vacuoles in relation to Acrosome Reactions and Sperm Motility // *Sci. World J.* 2014. Т. 2014. С. 1–8.
 123. Falagario D. и др. Sperm head vacuolization affects clinical outcome in ICSI cycle. A proposal of a cut-off value // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. Т. 29, № 11. С. 1281–1287.
 124. Gupta S. и др. Antisperm Antibody Testing: A Comprehensive Review of Its Role in the Management of Immunological Male Infertility and Results of a Global Survey of Clinical Practices // *World J. Mens. Health.* 2022. Т. 40.
 125. Zini A. и др. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2011. Т. 26, № 6. С. 1288–1295.
 126. Esteves S.C., Schneider D.T., Verza Jr. S. Influence of antisperm antibodies in the semen on intracytoplasmic sperm injection outcome // *Int. braz j urol.* 2007. Т. 33, № 6. С. 795–802.
 127. Check J.H. и др. Effect of treating antibody-coated sperm with chymotrypsin on pregnancy rates following IUI as compared to outcome of IVF/ICSI. // *Arch. Androl.* Т. 50, № 2. С. 93–95.
 128. Lu S.-M. и др. Success rates of in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in men with serum anti-sperm antibodies: a consecutive cohort study // *Asian J. Androl.* 2019. Т. 21, № 5. С. 473.
 129. Schlegel P.N. и др. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I // *J. Urol.* 2021. Т. 205, № 1. С. 36–43.
 130. Cathomas R. и др. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma // *Eur. Urol.* 2022. Т. 81, № 1. С. 95–103.
 131. Miyaoka R., Esteves C. Predictive factors for sperm retrieval and sperm injection

- outcomes in obstructive azoospermia: do etiology, retrieval techniques and gamete source play a role? // *Clinics (Sao Paulo)*. 2013. Т. 68, № 9. С. 111.
132. Nicopoullos J.D.M. и др. REVIEW: Assisted reproduction in the azoospermic couple // *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2004. Т. 111, № 11. С. 1190–1203.
133. Sunkara S.K. и др. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: An analysis of 124 351 IVF pregnancies // *Hum. Reprod.* 2014. Т. 29, № 6. С. 1218–1224.
134. Dul E.C. и др. Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: Numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes // *Hum. Reprod.* 2012. Т. 27, № 9. С. 2850–2856.
135. Tsai Y.R. и др. 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.* Elsevier Ltd, 2015. Т. 54, № 2. С. 155–159.
136. Molina I. и др. Assisted reproductive technology and obstetric outcome in couples when the male partner has a Chronic Viral Disease // *Int. J. Fertil. Steril.* 2014. Т. 7, № 4. С. 291–300.
137. Zhou X.-P. и др. Comparison of semen quality and outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B. // *Asian J. Androl.* 2011. Т. 13, № 3. С. 465–469.
138. Yang L. и др. Effect of hepatitis C virus infection on the outcomes of in vitro fertilization // *Int J Clin Exp Med.* 2015. Т. 8, № 4. С. 6230–6235.
139. Lewis S.E.M. и др. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: Recent advances in diagnosis and treatment // *Reprod. Biomed. Online.* Reproductive Healthcare Ltd., 2013. Т. 27, № 4. С. 325–337.
140. Lewis S.E.M. и др. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: Recent advances in diagnosis and treatment // *Reprod. Biomed. Online.* Reproductive Healthcare Ltd., 2013. Т. 27, № 4. С. 325–337.
141. Guérin P. и др. Impact of sperm DNA fragmentation on ART outcome // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2005. Т. 33. С. 665–668.

142. Robinson L. и др. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2012. Т. 27, № 10. С. 2908–2917.
143. Simon L. и др. Comparative analysis of three sperm DNA damage assays and sperm nuclear protein content in couples undergoing assisted reproduction treatment // *Hum. Reprod.* 2014. Т. 29, № 5. С. 904–917.
144. Zini A., Sigman M. Are Tests of Sperm DNA Damage Clinically Useful? Pros and Cons // *J. Androl.* 2009. Т. 30, № 3. С. 219–229.
145. Jin J. и др. Effect of sperm DNA fragmentation on the clinical outcomes for invitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in women with different ovarian reserves // *Fertil. Steril. Elsevier Inc.*, 2014. Т. 103, № 4. С. 910–916.
146. Дударова А.Х. Усовершенствование программ экстракорпорального оплодотворения с применением современных методик отбора сперматозоидов // канд. мед. наук 14.01.01 - Нац. мед. исслед. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва. 2018. С. 127.
147. С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, А.Ю.Попова и др. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от характера изменений спермограммы // *Андрология и генитальная хирургия.* 2018. Т. Т. 19. – №. С. 82–87.
148. Preliminary clinical and FISH results on hyaluronic acid sperm selection to improve ICSI | Request PDF [Электронный ресурс]. URL: https://www.researchgate.net/publication/285075274_Preliminary_clinical_and_FISH_results_on_hyaluronic_acid_sperm_selection_to_improve_ICSI (дата обращения: 22.05.2022).
149. Artini P.G. и др. Conventional IVF as a laboratory strategy to rescue fertility potential in severe poor responder patients: the impact of reproductive aging // *Gynecol. Endocrinol.* 2013. Т. 29, № 11. С. 997–1001.
150. Bashamboo A. и др. Human Male Infertility Associated with Mutations in NR5A1 Encoding Steroidogenic Factor 1 // *Am. J. Hum. Genet.* 2010. Т. 87, № 4. С. 505–

512.

151. Hwang K., Weedin J.W., Lamb D.J. The use of fluorescent in situ hybridization in male infertility // *Ther. Adv. Urol.* 2010. T. 2, № 4. C. 157–169.
152. Giwercman A. и др. Correlation between sperm motility and sperm chromatin structure assay parameters // *Fertil. Steril.* 2003. T. 80, № 6. C. 1404–1412.
153. Vazquez-Levin M.H., Marín-Briggiler C.I., Veaute C. Antisperm Antibodies: Invaluable Tools Toward the Identification of Sperm Proteins Involved in Fertilization // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014. T. 72, № 2. C. 206–218.
154. Mazumdar S., Levine A.S. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *Fertil. Steril.* 1998. T. 70, № 5. C. 799–810.
155. Restrepo B., Cardona Maya W. Anticuerpos antiespermatozoides y su asociación con la fertilidad // *Actas Urológicas Españolas.* 2013. T. 37, № 9. C. 571–578.
156. Kaur G., Thompson L.A., Dufour J.M. Sertoli cells – Immunological sentinels of spermatogenesis // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014. T. 30. C. 36–44.
157. Francavilla F. Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update // *Front. Biosci.* 2007. T. 12, № 8–12. C. 2890.
158. Lombardo F. Immunology and immunopathology of the male genital tract: Antisperm immunity in natural and assisted reproduction // *Hum. Reprod. Update.* 2001. T. 7, № 5. C. 450–456.
159. Edition F. WHO 2010. Examination and processing of human semen // *World Health.* 2010.
160. WHO. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Geneva, Switzerland // WHO Press. 2021.
161. SINISI A.A. и др. Prevalence of antisperm antibodies by SpermMARtest in subjects undergoing a routine sperm analysis for infertility // *Int. J. Androl.* 1993. T. 16, № 5. C. 311–314.
162. Tüttelmann F., Nieschlag E. Classification of Andrological Disorders // *Andrology.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. C. 87–92.

163. Bozhedomov V.A. и др. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies // *J. Reprod. Immunol.* 2015. Т. 112. С. 95–101.
164. Yasin A.L. The Epidemiology of Anti-Sperm Antibodies Among Couples with Unexplained Infertility in North West Bank, Palestine // *J. Clin. DIAGNOSTIC Res.* 2016.
165. Heidenreich A. и др. Risk Factors for Antisperm Antibodies in Infertile Men // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Т. 31, № 2–3. С. 69–76.
166. Barbonetti A. и др. Prevalence of anti-sperm antibodies and relationship of degree of sperm auto-immunization to semen parameters and post-coital test outcome: a retrospective analysis of over 10 000 men // *Hum. Reprod.* 2019. Т. 34, № 5. С. 834–841.
167. Dimitrov D.G. и др. Correlation of asthenozoospermia with increased antisperm cell-mediated immunity in men from infertile couples // *J. Reprod. Immunol.* 1994. Т. 27, № 1. С. 3–12.
168. Verón G.L. и др. Incidence of Sperm Surface Autoantibodies and Relationship with Routine Semen Parameters and Sperm Kinematics // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. Т. 76, № 1. С. 59–69.
169. Pochernikov D.G. и др. Elevated level of antisperm antibodies as a risk factor for unfavorable pregnancy outcome after use of assisted reproductive technology // *Androl. Genit. Surg.* 2019. Т. 20, № 1. С. 69–74.
170. Н. П. Наумов, Т. В. Шатылко, С.И.Гамидов и др. Агглютинация сперматозоидов и время разжижения эякулята как негативный прогностический фактор при ICSI // *Андрология и генитальная хирургия.* 2022. Т. Т. 23. № 3. С. 61-71.
171. Sen S. и др. Deletion of GOLGA2P3Y but not GOLGA2P2Y is a risk factor for oligozoospermia // *Reprod. Biomed. Online.* 2016. Т. 32, № 2. С. 218–224.
172. Levay P.F., R.Fourie F. 1., Meintjes J. The effect of seminal plasma on human sperm-zona pellucida binding // *Hum. Reprod.* 1995. Т. 10, № 10. С. 2590–2594.
173. Gersh I. Pancreatic dornase for liquefaction of viscid human semen. // *Fertil. Steril.* 1970. Т. 21, № 2. С. 147–150.

174. Upadhyaya M., Hibbard B.M., Walker S.M. Use of sputolysin for liquefaction of viscid human semen // *Fertil. Steril.* 1981. T. 35, № 6. С. 657–661.
175. Amelar R.D. Coagulation, Liquefaction and Viscosity of Human Semen // *J. Urol.* 1962. T. 87, № 2. С. 187–190.
176. Mortimer D. Sperm recovery techniques to maximize fertilizing capacity // *Reprod. Fertil. Dev.* 1994. T. 6, № 1. С. 25.
177. Drisdell R.C. и др. Purification and Partial Characterization of Acrosome Reaction Inhibiting Glycoprotein from Human Seminal Plasma¹ // *Biol. Reprod.* 1995. T. 53, № 1. С. 201–208.
178. K. Gopalkrishnan, V. Padwal D.B. DOES SEMINAL FLUID VISCOSITY INFLUENCE SPERM CHROMATIN INTEGRITY? // *Arch. Androl.* 2000. T. 45, № 2. С. 99–103.
179. Manicardi G.C. и др. Presence of Endogenous Nicks in DNA of Ejaculated Human Spermatozoa and its Relationship to Chromomycin A₃ Accessibility¹ // *Biol. Reprod.* 1995. T. 52, № 4. С. 864–867.
180. Larson K.L. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques // *Hum. Reprod.* 2000. T. 15, № 8. С. 1717–1722.
181. Siciliano L. и др. Impaired seminal antioxidant capacity in human semen with hyperviscosity or oligoasthenozoospermia. // *J. Androl.* T. 22, № 5. С. 798–803.
182. Pasqualotto F.F. и др. P-844 // *Fertil. Steril.* 2006. T. 86, № 3. С. S446–S447.
183. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction // *Fertility and Sterility.* 2003.
184. Borini A. и др. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART // *Hum. Reprod.* 2006. T. 21, № 11. С. 2876–2881.
185. Naumov N.P. и др. Sperm agglutination and ejaculate liquefaction time as negative prognostic factor in ICSI // *Androl. Genit. Surg.* 2022. T. 23, № 3. С. 61–71.
186. Eldamnhoury E.M. и др. Association between leukocytospermia and semen

- interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in infertile men // *Andrology*. 2018. Т. 6, № 5. С. 775–780.
187. Ludwig M. и др. [Infections of the ejaculate by sexually transmissible pathogens]. // *Urologe. A*. 1994. Т. 33, № 3. С. 203–210.
188. Qiao X. и др. Effects of leukocytospermia on the outcomes of assisted reproductive technology. // *Andrologia*. 2022. С. e14403.
189. Castellini C. и др. Relationship between leukocytospermia, reproductive potential after assisted reproductive technology, and sperm parameters: a systematic review and meta-analysis of case–control studies // *Andrology*. 2020. Т. 8, № 1. С. 125–135.
190. Agarwal A., Bragais F.M., Sabanegh E. Assessing Sperm Function // *Urol. Clin. North Am*. 2008. Т. 35, № 2. С. 157–171.