

Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией

Н.Г. Гасанов¹, С.И. Гамидов^{1,2}, Т.В. Шатылко¹, А.Ю. Попова^{1,2}, О.Б. Лоран³, Н.П. Макарова¹, И.В. Ушакова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² ФGAOU ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Ответственный за контакт с редакцией: Шатылко Тарас Валерьевич, moscowandrology@gmail.com

Цель: провести анализ репродуктивного потенциала сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией. **Материалы и методы.** Мы провели анализ базы данных, в которую вошла информация по 754 пациентам с азооспермией, которым было выполнено 813 попыток хирургического получения сперматозоидов. Были подсчитаны частота получения сперматозоидов (ЧПС), частота наступления беременности (ЧНБ), общая частота рождения детей (среди всех попыток биопсии яичка, ОЧРД) и специфическая частота рождения детей (только среди успешных попыток биопсии яичка с последующей ICSI, СЧРД).

Результаты. ЧПС при неструктуривной азооспермии (НОА) составила 31,1% (188 из 605 попыток), ЧПС при обструктивной азооспермии (ОА) составила 100% (96 из 96 попыток). ОЧРД составила 17,5% в пересчете на каждую биопсию; ОЧРД в пересчете на одну пару была равна 18,9%. В парах, где у мужчины была ОА, ОЧРД составила 45,8%. При НОА этот показатель составил лишь 12,9%. Однако, СЧРД при НОА и ОА практически не отличалась, составляя 48,1% и 48,9% соответственно ($p > 0.05$), т.е. разница в ОЧРД зависела только от ЧПС, а репродуктивный потенциал полученных гамет был одинаковым вне зависимости от вида азооспермии. В парах, где у мужчины удалось получить сперматозоиды хирургическим путем, единственными значимыми негативными предикторами рождения ребенка оказались возраст женщины и гинекологические факторы. Ни один из андрологических факторов, включая вид и этиологию азооспермии, не сказывался на вероятности рождения ребенка после ICSI.

Выводы. Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем, на зависит от вида азооспермии и других андрологических факторов. Низкая ЧРД при НОА является следствием низкой ЧПС, но не указывает сама по себе на низкое качество сперматозоидов.

Ключевые слова: азооспермия, биопсия яичка, мужское бесплодие, репродуктивные результаты.

Для цитирования: Н.Г. Гасанов, С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, А.Ю. Попова, О.Б. Лоран, Н.П. Макарова, И.В. Ушакова. Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):126-132

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-126-132

Reproductive potential of surgically retrieved sperm in cases of azoospermia

N.G. Gasanov¹, S.I. Gamidov^{1,2}, T.V. Shatyloko¹, A.Yu. Popova^{1,2}, O.B. Loran³, N.P. Makarova¹, I.V. Ushakova¹

¹ FSBI "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, ul. Academician Oparin, d. 4

² FGAOU VO "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), 119435, Moscow, ul. Bolshaya Pirogovskaya, 2, bld. 4

³ FGBOU DPO RMANPO Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1, p. 1

Contacts: Shatyloko Taras Valerievich, moscowandrology@gmail.com

Aim: to analyze reproductive potential of surgically retrieved sperm in patients with azoospermia.

Materials and methods. We performed an analysis of database which included data on 754 azoospermic patients who underwent 813 surgical sperm retrieval attempts. Sperm retrieval rate (SRR), pregnancy rate (PR), overall live birth rate (among all biopsy attempts, OLBR) and specific live birth rate (only among successful sperm retrieval attempts, SLBR).

Results. SRR in nonobstructive azoospermia (NOA) was 31.1% (188 of 605 attempts), SRR in obstructive azoospermia (OA) was 100% (96 of 96 attempts). OLBR was 17.5% when calculated among all biopsy attempts; OLBR among all couples was 18.9%. In couples where the male had OA, OLBR was equal to 45.8%. In NOA this parameter was only 12.9%. However, SLBR in NOA and OA were virtually identical, being 48.1% and 48.9% correspondingly ($p > 0.05$); OLBR difference was determined by SRR, while the reproductive potential of obtained gametes was similar and didn't depend on azoospermia type. In couples with successful surgical sperm retrieval female age and gynecological factors were the only significant negative predictors of live birth. No andrological factor, including type and etiology of azoospermia, influenced live birth rate after ICSI.

Conclusion. Reproductive potential of surgically retrieved sperm doesn't depend on type of azoospermia and other andrological factors. Low LBR in NOA is a consequence of low SRR and doesn't reflect low quality of sperm by itself.

Key words: azoospermia, male infertility, reproductive outcomes, testicular biopsy.

For citation: N.G. Gasanov, S.I. Gamidov, T.V. Shatyloko, A.Yu. Popova, O.B. Loran, N.P. Makarova, I.V. Ushakova. Reproductive potential of surgically retrieved sperm in cases of azoospermia. Experimental and clinical urology 2019;(3):126-132

Хирургические методы получения сперматозоидов применяются в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ICSI) с целью реализации репродуктивных планов у бесплодных пар с азооспермией [1]. Известно, что частота получения сперматозоидов (ЧПС) при обструктивной азооспермии (ОА) практически равна 100%, тогда как при необструктивной азооспермии (НОА) на фоне тяжелых нарушений сперматогенеза ЧПС в значительной степени зависит от метода биопсии яичка, особенностей популяции и селекции пациентов, а также от того, что тот или иной автор подразумевает под «успешным» получением сперматозоидов [2].

Однако, успех биопсии яичка еще не гарантирует паре положительного репродуктивного результата. Рождение ребенка возможно только в результате успешного взаимодействия гамет после ICSI, переноса эмбриона, благоприятного развития плода и нормального течения беременности на всех этапах. В связи с этим, получение сперматозоидов при азооспермии следует считать лишь суррогатной конечной точкой, по которой можно сравнивать между собой различные хирургические методики, но не делать выводы об их клинической эффективности. Истинной конечной точкой в работах по хирургическим методам получения сперматозоидов является частота рождения детей (ЧРД).

Как правило, при ОА всегда удается добиться получения сперматозоидов нормального качества в достаточном количестве для криоконсервации или немедленной ICSI. При НОА наблюдается иная ситуация: даже в случае успешной биопсии сперматозоидов обычно мало, а качество их далеко от оптимального, особенно при тяжелых формах нарушения сперматогенеза [3]. Исход ICSI и последующего переноса эмбриона зависит от сочетания гинекологических и андрологических факторов, а течение беременности начиная со второго триместра определяется уже преимущественно здоровьем женщины. Тем не менее, нередко репродуктологи и эмбриологи убеждают пары с НОА не прибегать к хирургическим методам экстракции сперматозоидов, а сразу воспользоваться донорским материалом, исходя из предпосылки о недостаточном качестве собственных половых клеток у таких мужчин. В связи с этим мы провели исследование, целью которого было определить ЧРД в парах с азооспермией и установить влияющие на ЧРД факторы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели ретроспективный анализ базы данных, в которую вошла информация по 754 пациентам с азооспермией, которым было выполнено в общей сложности 813 попыток хирургического получения сперматозоидов. У пациентов с ОА применялась микрохи-

рургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка (MESA), реже – пункционные методы получения сперматозоидов (PESA / TESA). При НОА проводилась микродиссекционная биопсия яичка (microTESE). Сперматозоиды были успешно получены в 289 случаях. У 256 пациентов полученный биологический материал был использован для ICSI, а у остальных был криоконсервирован, но не использован на момент написания данной статьи. Информация по этим 256 пациентам была использована для дальнейшего анализа ЧРД. Из них 162 пациента (63,3%) имели НОА по данным гистологического исследования образца тестикулярной паренхимы, а 90 пациентов (35,1%) имели ОА. Четырем пациентам (1,6%) биопсия яичка выполнялась в связи с грубой эякуляторной дисфункцией и неэффективностью стандартных методов получения биологического материала.

Были подсчитаны частота наступления беременности (ЧНБ), общая частота рождения детей (среди всех попыток биопсии яичка, ОЧРД) и специфическая частота рождения детей (только среди успешных попыток биопсии яичка с последующей ICSI, СЧРД). Под наступлением беременности понимали биохимический ответ с повышением уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина в крови после переноса эмбриона. Под рождением ребенка подразумевали роды через естественные родовые пути или оперативное родоразрешение независимо от срока гестации, за исключением случаев мертворождения. Многоплодных беременностей в нашей выборке не было, что объясняется тактикой переноса одного эмбриона. Показатели ЧРД при ОА и НОА были сопоставлены между собой, причем ОА в данном сравнении условно служила в качестве референсного стандарта, т.к. ОА по определению характеризуется наличием нормального сперматогенеза. ЧРД сравнивалась с использованием метода хи-квадрат Пирсона. Учитывая поправку Бонферрони для пяти сравнений (ЧПС, общая ЧНБ, специфическая ЧНБ, ОЧРД, СЧРД) различия считались статистически значимыми при $p < 0,003125$.

Была построена модель логистической регрессии для анализа факторов, способных повлиять на СЧРД в парах, где у мужчины были успешно получены сперматозоиды при азооспермии. В качестве зависимой в нее включена бинарная переменная, характеризующая финальный репродуктивный результат (0 – отсутствие ребенка в паре; 1 – произошло рождение живого ребенка). В модель вошли следующие независимые переменные: возраст пациента, возраст жены, номер попытки биопсии, длительность вынужденного бесплодия, наличие гинекологической патологии, уровень половых гормонов (тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон – ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, пролактин, прогестерон, ингибин В), суммарный объем яичек по данным ультразвукового исследования ■

органов мошонки, наличие синдрома Кляйнфельтера, наличие хромосомных аномалий, наличие делеций в регионе AZFc Y-хромосомы, наличие мутаций гена муковисцидоза (CFTR), наличие варикоцеле (одностороннего или двустороннего), наличие химиотерапии или лучевой терапии в анамнезе, наличие сахарного диабета, злоупотребление алкоголем, табакокурение, регулярное нарушение теплового режима (горячие ванны, посещение бани или сауны, работа в горячих цехах или на кухне), перенесенные оперативные вмешательства в пахово-мошоночной области (варикоцелектомиа, гидроцелектомиа, грыжесечение, орхипексия). Влияние каждого фактора оценивалось по отношению вероятностей (ОВ) рождения живого ребенка с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Фактор считался независимым значимым предиктором при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После окончательного определения вида азооспермии с учетом результатов гистологического исследования ЧПС при НОА составила 31,1% (188 из 605 попыток), ЧПС при ОА составила 100% (96 из 96 попыток). ОЧРД в общей популяции составила 17,5% в пересчете на каждую процедуру биопсии яичка; ОЧРД в пересчете на одну пару была равна 18,9%. В парах, где у мужчины была ОА, ОЧРД составила 45,8%, что примерно соответствует частоте успеха стандартной попытки экстракорпорального оплодотворения. При НОА этот показатель составил лишь 12,9%.

Учитывая заведомо низкую ЧПС у пациентов с НОА, в финальный анализ для определения СЧРД вошли данные 256 пациентов, у которых сперматозоиды были успешно получены, а затем использованы для ICSI. При условии того, что сперматозоиды имели приемлемое качество и были обнаружены достаточном

количестве, СЧРД составила 48,1% и 48,9% при НОА и ОА соответственно; разница не достигла порога статистической значимости ($p = 0,91023$). При эякуляторной дисфункции добиться рождения ребенка после ICSI с использованием полученных хирургическим путем сперматозоидов удалось в 2 из 4 пар. Результаты сравнения ЧРД в категориях пациентов с ОА и НОА представлены в таблице 1. Интересным представляется факт, что при сравнении частоты наступления беременности (ЧНБ) отмечалась тенденция к более высокому значению этого показателя при ОА, хотя она не имела статистической значимости и не отразилась на СЧРД.

Проведен анализ логистической регрессии для выявления предикторов рождения ребенка в парах с азооспермией. Результаты анализа показаны в таблице 2.

В парах с азооспермией, где у мужчины удалось получить сперматозоиды хирургическим путем, единственными значимыми факторами, негативно влияющими на вероятность рождения ребенка, оказались возраст женщины (ОВ = 0,909 на 1 год; 95% ДИ = 0,840–0,983; $p = 0,017$) и наличие гинекологических заболеваний, способных повлиять на результаты овариальной стимуляции, имплантацию эмбриона и процесс течения беременности (ОВ = 0,362; 95% ДИ = 0,149–0,882; $p = 0,025$). В частности, в парах, включенных в анализ, встречались синдром поликистозных яичников, снижение овариального резерва, миома матки, эндометриоз и хронический эндометрит. При этом ни один из андрологических факторов, включая вид и этиологию азооспермии, не сказывался на вероятности рождения ребенка после ICSI. Любопытно, что генетические факторы и аномалии кариотипа у мужчины также не оказывали влияния на СЧРД.

Значимых положительных предикторов рождения ребенка при азооспермии выявить не удалось.

Таблица 1. Сравнение частоты рождения детей в парах с обструктивной и необструктивной азооспермией

Table 1. Comparison of live birth rate in couples with obstructive and non-obstructive azoospermia

	НОА	ОА	<i>p</i>
Частота получения сперматозоидов Sperm retrieval rate	188 / 605 (31,1%)	96 / 96 (100%)	< 0,00001
Общая частота наступления беременности Total live birth rate	96 / 605 (15,9%)	63 / 96 (65,6%)	< 0,00001
Общая частота рождения детей Total frequency of birth of children	78 / 605 (12,9%)	44 / 96 (45,8%)	< 0,00001
Частота наступления беременности после ICSI сперматозоидами, полученными при биопсии Pregnancy rate after ICSI with surgically retrieved sperm	96 / 162 (59,2%)	63 / 90 (70%)	0,09044
Частота рождения детей после ICSI сперматозоидами, полученными при биопсии Live birth rate after ICSI with surgically retrieved sperm	78 / 162 (48,1%)	44 / 90 (48,9%)	0,91023

Заслуживают внимания отдельные случаи рождения детей у пациентов с относительно редкими причинами бесплодия. В анализ вошли два пациента с врожденной атрезией vas deferens и мутациями гена CFTR. Процедура MESA оказалась эффективной в обоих случаях. У супруги одного из пациентов родился здоровый ребенок в результате ICSI с преимплантационной генетической диагностикой. Во второй паре первая попытка ICSI оказалась неудачной, но криоконсервированный материал может быть использован для повторных попыток в будущем. Также в выборке было

2 мужчин, которым выполнялась биопсия яичка после радикальной простатэктомии (возраст: 41 и 82 года). У них удалось с первой попытки получить сперматозоиды при PESA / TESA, в результате чего после ICSI произошло рождение здоровых детей. У пациента после радикальной цистпростатвезикулэктомии, выполненной по поводу уротелиального рака мочевого пузыря (возраст: 27 лет), удалось получить сперматозоиды с помощью пункционной методики, однако единственная на данный момент попытка ICSI у его супруги оказалась неудачной. ■

Таблица 2. Предикторы рождения детей в парах после ICSI с использованием сперматозоидов, полученных хирургическим путем

Table 2. Predictors of live birth in couples undergoing ICSI with surgically retrieved sperm

Предикторы рождения ребенка Baby birth predictors		ОВ	95% ДИ	p
Возраст мужчины (на 1 год)	Age of male partner (per 1 year)	1,050	0,992–1,111	0,090
Возраст женщины (на 1 год)	Age of female partner (per 1 year)	0,909	0,840–0,983	0,017
Обструктивная азооспермия	Obstructive azoospermia	2,920	0,278–30,643	0,372
Необструктивная азооспермия	Nonobstructive azoospermia	1,985	0,201–19,588	0,557
Наличие гинекологических заболеваний	Presence of gynecological conditions	0,362	0,149–0,882	0,025
Длительность бесплодия в браке	Duration of infertility	0,734	0,447–1,207	0,223
Варикоцеле	Varicocele	1,496	0,770–2,907	0,235
Нарушения температурного режима	Scrotal hyperthermia	1,469	0,852–2,532	0,167
Табакокурение	Smoking	0,679	0,362–1,274	0,228
Злоупотребление алкоголем	Alcohol abuse	0,561	0,222–1,418	0,222
Синдром Кляйнфельтера	Klinefelter's syndrome	1,201	0,054–26,919	0,908
Хромосомные аномалии	Chromosomal abnormalities	0,520	0,024–11,400	0,678
Мутации CFTR	CFTR mutations	2,290	0,457–11,473	0,314
Мутации AZFc	Mutations of AZFc	0,000	0,000–>9999	0,999
Уровень ингибина В (на 1 пг/мл)	Inhibin B level (per 1 pg / ml)	1,001	0,996–1,006	0,704
Уровень ФСГ (на 1 мМЕ/мл)	FSH level (per 1 mIU/ml)	1,005	0,957–1,055	0,853
Уровень ЛГ (на 1 мМЕ/мл)	LH level (per 1 mIU/ml)	1,000	0,948–1,054	0,994
Уровень тестостерона (на 1 нмоль/л)	Testosterone level (per 1 nmol / L)	0,981	0,937–1,027	0,420
Уровень прогестерона (на 1 нмоль/л)	Progesterone level (per 1 nmol / L)	0,824	0,618–1,100	0,189
Уровень пролактина (на 1 мкМЕ/мл)	Prolactin level (per 1 μMU/ml)	1,000	0,998–1,002	0,898
Уровень эстрадиола (на 1 пмоль/л)	Estradiol level (per 1 pmol/l)	1,003	0,997–1,009	0,297
Суммарный объем яичек (на 1 см3)	Total testicular volume (per 1 cm3)	1,027	0,991–1,064	0,137
Варикоцелэктомия в анамнезе	History of varicocelectomy	0,801	0,315–2,036	0,640
Орхипексия в анамнезе	History of Orchipecty	1,609	0,430–6,024	0,480
Химиолучевая терапия в анамнезе	History of chemotherapy and / or radiation therapy	1,533	0,079–29,745	0,778

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование является одним из немногих, где представлены полноценные репродуктивные исходы пар с азооспермией. Это связано с трудностями, возникающими при наблюдении за данной категорией пациентов: вскоре после успешного получения сперматозоидов пара полностью переходит под контроль гинеколога-репродуктолога и эмбриолога, тогда как уролог-андролог фактически теряет доступ к информации о дальнейшей судьбе пациента и его супруги. Благодаря технологии криоконсервации, процедура биопсии яичка и попытка ICSI могут быть существенно разобщены во времени, а благодаря возможности транспортировки биоматериала – разобщены в пространстве. Кроме того, оценить ЧРД можно лишь тогда, когда период наблюдения за каждой парой составляет как минимум 9 месяцев, оптимально – 1 год и более. Благодаря замкнутому циклу оказания репродуктологической помощи и наличию подробной информации в базе данных нашего Центра, мы смогли в той или иной степени преодолеть данные барьеры и провести объективный ретроспективный анализ факторов, влияющих на ЧРД при азооспермии.

Специфическая ЧНБ при ОА оказалась выше, чем ЧНБ при НОА (70% против 59,2%), хотя эта разница и не была статистически значимой. А. Nagano и соавт. сообщали о ЧНБ, равной 79,7%, 61,1% и 56,1% при ОА, НОА и при использовании сперматозоидов из эякулята [4]. Интересно, что наблюдавшаяся в нашем исследовании разница по ЧНБ не отразилась на реальной частоте рождения живых детей, что говорит о том, что анализ по наступлению беременности не всегда корректен.

Общая ЧРД при ОА в нашей выборке составила 45,8%, что является относительно хорошим результатом. В исследовании М. Van Wely и соавт. ЧРД после MESA и TESE при ОА составила 39% и 24% соответственно [5]. Здесь, однако, следует учесть тот факт, что мы ориентировались на кумулятивную ЧРД, а М. Van Wely и соавт. при подсчете этого параметра учитывали только первую попытку ICSI. В исследовании Y. Yu и соавт. показатель ЧРД при ОА составил 38,2% [6].

Многие авторы указывают на то, что ЧРД при НОА невысока, но это может быть связано в первую очередь с низкой ЧПС. Действительно, ОЧРД при НОА составила в нашем исследовании 12,9%. Для сравнения, в работе А.Л. Varbotin и соавт. ОЧРД при НОА, ассоциированном с односторонним и двусторонним крипторхизмом, составила 26,4% и 16,1% на фоне ЧПС, равной 66,2% и 60,0% соответственно [7]. ОЧРД при синдроме Кляйнфельтера в работе Vloeberghs и соавт.

составила 10,1%, а при анализе только среди пациентов с положительным результатом биопсии СЧРД составила 35,9% [8]. Almekaty et al. сообщают о ЧРД после microTESE, равной 15,5% [9]. К сожалению, не все авторы проводили отдельный подсчет СЧРД при условии успеха биопсии яичка. Этот подсчет имеет ограниченную практическую значимость, так как бесплодную пару на этапе консультирования рациональнее было бы осведомлять о вероятности получить собственное биологическое потомство, а не о различных гипотетических сценариях. Однако, только оперируя подобными данными можно было бы полноценно сопоставить ЧРД при ОА и НОА, устраняя искажающее влияние ЧПС. Кроме того, низкие значения ОЧРД при НОА, встречающиеся в литературе, формируют излишне пессимистичное отношение к репродуктивному потенциалу тестикулярных сперматозоидов при НОА. На наш взгляд, в научных исследованиях целесообразно предоставлять данные по ОЧРД и СЧРД по отдельности. В любом случае, пациент должен быть предупрежден о том, что получение сперматозоидов еще не является гарантией биологического отцовства.

Анализ субпопуляции наших пациентов, у которых сперматозоиды были успешно получены, продемонстрировал отсутствие значимых различий между НОА и ОА в плане вероятности рождения ребенка. Напротив, в исследовании Y. Yu и соавт. сообщается о ЧРД при НОА, равной 24,6%, что было значительно ниже, чем ЧРД при ОА (38,2%) и ЧРД при использовании донорских сперматозоидов (41,3%) [6]. Наши данные согласуются с работой Е. Erdem и соавт, где ЧРД при НОА составила 23,7%, а при ОА – 25,6% [10]. Несмотря на то, что эти показатели были меньше, чем полученные нами, в первую очередь здесь важно отсутствие влияния разновидности азооспермии на ЧРД. Действительно, S. Esteves и A. Agarwal в своем систематическом обзоре отмечают низкую ЧРД в группе НОА, но в то же время подчеркивают, что частота невынашивания беременности и эктопической беременности практически не отличается при ОА, НОА и при использовании сперматозоидов из эякулята, что еще раз говорит о том, что разница в ЧРД обусловлена лишь разницей в ЧПС [11].

Что касается столь широкого диапазона представленных в литературе показателей ЧРД, то он объясняется несколькими факторами:

1) Отсутствие единого определения ОА и НОА: многие авторы при определении вида азооспермии ориентируются на клинические показатели (уровень половых гормонов, объем яичек и др.), тогда как мы ориентировались на данные гистологического исследования, что является более достоверным; более того,

во многих работах вообще не указывается, какие случаи относили к НОА, а какие – к ОА.

2) Отсутствие единых критериев успешного хирургического получения сперматозоидов: на практике нередко приходится сталкиваться с пограничными ситуациями, когда в ткани яичка обнаруживают единичные и/или поврежденные сперматозоиды, практически непригодные для ICSI. При этом можно формально утверждать, что сперматозоиды получены, хотя это не приведет к положительному репродуктивному результату, поэтому мы интерпретируем такие попытки биопсии яичка как неудачные. В тех исследованиях, где эти случаи относят к успешным биопсиям, ЧПС оказывается выше, а ЧРД, напротив, ниже. Мы не можем утверждать, какой подход является правильным, но очевидно, что для корректной интерпретации результатов эти нюансы должны отражаться в текстах научных статей, что делается не всегда.

3) Возможность криоконсервирования сперматозоидов: кумулятивная ЧРД зависит от того, на протяжении какого времени тот или иной клинический центр работает с пациентами с азооспермией; в длительно функционирующих центрах пары имеют возможность несколько раз за много лет воспользоваться криоконсервированными сперматозоидами, повышая ЧРД в клинике.

A. Meijerink и соавт. разработали предиктивную модель для рождения ребенка в результате ICSI с использованием сперматозоидов, полученных хирургическим путем [12]. Они установили, что вероятность рождения живого ребенка выше при более молодом возрасте женщины, в первом цикле TESE-ICSI, при меньшем уровне ЛГ у мужчины, при более высоком уровне тестостерона у мужчины, при использовании подвижных сперматозоидов, а также при клиническом диагнозе «обструктивная азооспермия». Наши данные согласуются с вышеописанными только в плане влияния женского возраста на вероятность рождения ребенка. Ни гормональные показатели, ни вид азооспермии в нашей работе не влияли на данный результат. К сожалению, мы не имели возможности включить в анализ эмбриологические переменные, такие как характеристика сперматозоида, использованного для ICSI. В работе Meijerink и соавт. произошло 224 родов после 1006 циклов TESE-ICSI (ОЧРД = 22,3%), хотя четких данных по ЧПС в работе не представлено, как и раздельного описания эффективности ICSI при ОА и НОА. Стоит отметить, что в исследовании A. Meijerink и соавт. применялась обычная TESE без микрохирургической техники. В статье K. Almekaty и соавт. сообщается о наличии значимой корреляции ЧРД только с возрастом женщины, что полностью согласуется с нашими данными; в то же время, наличие гинекологиче-

ских заболеваний авторы не учитывали [9]. В. Zorn и соавт. обнаружили влияние как мужских, так и женских факторов на ЧРД при азооспермии [13]. Мужскими факторами, влияющими на репродуктивные результаты, были уровень ФСГ, индекс Джонсена, криоконсервация сперматозоидов и их подвижность. Однако, все эти показатели влияли только на эмбриологические результаты (фертилизация, формирование бластоцисты), но не на клинические. На клинический репродуктивный результат, т.е. на ЧРД, оказывали влияние только возраст женщины, что согласуется с нашими данными, и образование бластоцисты, которое мы в нашей работе не оценивали.

Основным ограничением нашего исследования является его ретроспективный характер. Возможно, мы недооцениваем реальную кумулятивную ЧРД, т.к. часть биологического материала продолжает храниться в состоянии криоконсервации и еще может быть с успехом использована в будущем; кроме того, мы не стандартизовали количество циклов ICSI. В нашей базе данных не были доступны показатели антимюллера гормона, и поэтому мы ориентировались на возраст женщин, как косвенный и довольно неточный показатель овариального резерва и способности к деторождению. Наконец, возможно искажение результатов из-за направленного отбора (selection bias): наши эмбриологи криоконсервировали и использовали для ICSI только сперматозоиды достаточного качества и в достаточном количестве, а если им этого не удавалось, то попытка биопсии признавалась неудачной. Это могло привести, с одной стороны, к искусственному занижению ЧПС, а с другой – к завышению ЧРД при НОА, так как эмбриологи уже на первом этапе строго подходили к выбраковке материала и использовали для ICSI лишь сперматозоиды наилучшего возможного качества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные не дают оснований предполагать, что сперматозоиды, полученные хирургическим путем при НОА, обладают заведомо худшим качеством и могут неблагоприятно влиять на вероятность рождения детей. Большинству пациентов с НОА не следует отказывать в попытке микроTESE и убеждать в использовании донорских сперматозоидов, мотивируя это «нежизнеспособностью» эмбрионов и низкой ЧРД. При НОА низкая ЧРД является лишь следствием низкой ЧПС, а не свидетельством в пользу того, что сперматозоиды являются «дефектными». Более того, в нашем анализе ни один андрологический фактор не оказывал значимого влияния на вероятность рождения живого ребенка. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Овчинников Р.И., Наумов Н.П., Шатылко Т.В. Роль методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(3): 27-34. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-27-34. [Gamidov S.I., Popova A.Yu., Gasanov N.G., Ovchinnikov R.I., Naumov N.P., Shatylo T.V. The role of surgical sperm retrieval techniques in patients with azoospermia in assisted reproductive technology programs (literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(3): 27-34. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-27-34]
2. Касатонина Е.В., Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Залетова В.В., Мсхала Г.Ж. Опыт применения микрохирургической биопсии яичка и его придатка у пациентов с необструктивной азооспермией. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):38-42. [Kasatonina E.V., Efremov E.A., Melnik Ya.I., Zaletova V.V., Mshala G.J. The experiences with the microsurgical testis and epididymis biopsy in patients with non-obstructive azoospermia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2014;(4):38-42.
3. Кульченко Н.Г. Качественные критерии морфологической оценки сперматогенеза при азооспермии. *Трудный пациент* 2018;16(7):48-50. [Kulchenko N.G. Qualitative criteria for morphological evaluation of spermatogenesis in azoospermia. *Trudnyu patsiyent = Complex patient* 2018;16(7):48-50. (In Russian)].
4. Nagano A, Mizuta S, Yamaguchi K, Takaya Y, Kitaya K, Takeuchi T, et al. How long does it take to achieve pregnancy with azoospermia undergoing testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection (TESE-ICSI)? *Fertil Steril* 2017;108(3Suppl): e130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.394>
5. van Wely M, Barbey N, Meissner A, Repping S, Silber SJ. Live birth rates after MESA or TESE in men with obstructive azoospermia: is there a difference? *Hum Reprod* 2015;30(4):761-766.
6. Yu Y, Xi Q, Pan Y, Jiang Y, Zhang H, Li L, Liu R. Pregnancy and neonatal outcomes in azoospermic men after intracytoplasmic sperm injection using testicular sperm and donor sperm. *Med Sci Monit* 2018;24:6968-6974. doi: 10.12659/MSM.912613
7. Barbotin AL, Dauvergne A, Dumont A, Ramdane N, Mitchell V, Rigot JM. Bilateral versus unilateral cryptorchidism in nonobstructive azoospermia: Testicular sperm extraction outcomes. *Asian J Androl* 2019. doi: 10.4103/aja.aja_2_19
8. Vloeberghs V, Verheyen G, Santos-Ribeiro S, Staessen C, Verpoest W, Gies I, et al. Is genetic fatherhood within reach for all azoospermic Klinefelter men? *PLoS One* 2018;13(7):e0200300. doi: 10.1371/journal.pone.0200300.
9. Almekaty K, Abomelha S, Thum Y, Nicopoulos J, Bracewell-Milnes T, Yap T, et al. Reporting on longitudinal live birth rates and cumulative delivery rates are more realistic outcome measures than sperm retrieval rates in couples undergoing mTESE-ICSI. *Hum Fertil (Camb)* 2019;22(2):139-144. doi: 10.1080/14647273.2018.1472396.
10. Erdem E, Karacan M, Çebi Z, Uluğ M, Arvas A, Çamlıbel T. Results of intracytoplasmic sperm injection performed with sperm retrieved by microscopic testicular sperm extraction in azoospermic patients. *Turk J Urol* 2018;44(6):462-466. doi: 10.5152/tud.2018.85282.
11. Esteves SC, Agarwal A. Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: case series and systematic review. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(S1):141-149.
12. Meijerink AM, Cissen M, Mochtar MH, Fleischer K, Thoonen I, de Melker AA, et al. Prediction model for live birth in ICSI using testicular extracted sperm. *Hum Reprod* 2016 Sep;31(9):1942-51. doi: 10.1093/humrep/dew146.
13. Zorn B, Virant-Klun I, Drobnj S, Sinkovec J, Meden-Vrtovec H. Male and female factors that influence ICSI outcome in azoospermia or aspermia. *Rep BioMed Online* 2009;18(2):168-176.

Сведения об авторах:

Гасанов Н.Г. – врач-уролог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, natiqhasan@gmail.com
 Gasanov N.G. – urologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, natiqhasan@gmail.com, ORCID 0000-0003-4695-9789
 Гамидов С.И. – д.м.н., профессор, руководитель отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), safargamidov@yandex.ru
 Gamidov S.I. – Dr. Sc., professor, chief urologist of V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, professor of Sechenov University obstetrics, gynecology and perinatology department, safargamidov@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9128-2714
 Шатылко Т.В. – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ dialectic.law@gmail.com
 Shatylo T.V. – candidate of medical science, urologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, dialectic.law@gmail.com, ORCID 0000-0002-3902-9236
 Попова А.Ю. – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), alina-dock@ya.ru
 Popova A.Yu. – PhD, senior research officer of V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, docent of Sechenov University obstetrics, gynecology and perinatology department, alina-dock@ya.ru, ORCID 0000-0003-1163-5602
 Лоран О.Б. – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии непрерывного профессионального образования Российской Федерации, olegloran@gmail.com
 Loran O.B. – Dr. Sc., professor, academician of Russian Academy of Science, chief of urology and surgical andrology department of Russian medical academy of postgraduate education, olegloran@gmail.com, ORCID 0000-0002-7531-1511
 Макарова Н.П. – к.б.н., эмбриолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Makarova N.P. – PhD, embryologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, ORCID: 0000-0003-1396-7272
 Ушакова И.В. – к.б.н., эмбриолог исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ
 Ushakova I.V. – PhD, embryologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Вклад авторов:

Гасанов Н.Г. – написание текста статьи, выполнение оперативных вмешательств, создание и наполнение базы данных
 Гамидов С.И. – идея статьи, выполнение оперативных вмешательств, составление обзора литературы
 Шатылко Т.В. – написание текста статьи, выполнение оперативных вмешательств, статистическая обработка материала
 Попова А.Ю. – выполнение оперативных вмешательств, поиск литературы
 Лоран О.Б. – внесение правок и утверждение финального варианта рукописи
 Макарова Н.П. – эмбриологический этап исследования, ведение базы данных по репродуктивным исходам
 Ушакова И.В. – эмбриологический этап исследования, ведение базы данных по репродуктивным исходам

Authors' contributions:

Gasanov N.G. – writing of the manuscript, surgical interventions, creation and maintenance of database
 Gamidov S.I. – author of concept, surgical interventions, literature review
 Shatylo T.V. – writing of the manuscript, surgical interventions, statistical analysis
 Popova A.Yu. – surgical interventions, literature search
 Loran O.B. – data interpretation, final approval of the manuscript
 Makarova N.P. – embryological studies, maintenance or reproductive outcomes database
 Ushakova I.V. – embryological studies, maintenance or reproductive outcomes database

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 2.08.2019.
Received: 2.08.2019.

Принята к публикации: 10.08.19.
Accepted for publication: 10.08.19.