

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, зав. клиникой «Мужского здоровья» Медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ), профессора кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Божедомова Владимира Александровича (специальность 14.01.23 – Урология) на диссертационную работу Уездного Михаила Николаевича «Оптимизация тактики лечения бесплодия у больных варикоцеле», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 - урология и андрология.

### **Актуальность исследования**

Диссертация Уездного Михаила Николаевича посвящена вопросам оптимизации лечебных подходов у пациентов с бесплодием при варикоцеле – одной из активно обсуждаемых и спорных проблем современной клинической урологии. Актуальность проведенного автором исследования связана с высоким распространением варикоцеле среди пациентов, обращающихся по поводу бесплодия, отсутствием единого понимания механизма влияния варикоцеле на сперматогенез и далеко не всегда успешными результатами оперативного лечения варикоцеле с целью улучшения показателей эякулята и восстановления фертильности. В связи с этим поставленная автором цель - обоснование оптимального подхода к лечению бесплодия при варикоцеле, является весьма актуальной как в научном, так и в практическом плане.

### **Новизна исследования**

Новизна исследования М.Н. Уездного, в первую очередь, обусловлена тем, что впервые на достаточно большой выборке в ближайшем и отдаленном периоде после высокой перевязки яичковой вены слева по поводу клинического варикоцеле одновременно изучены: 1) изменения базовых показателей эякулята, 2) реальная фертильность, 3) состояние центральной гемодинамики и 4) функция почечной паренхимы.

Впервые показано, что уже через сутки после окклюзии яичковой вены наблюдаются нарушения венозной почечной гемодинамики и ишемия почечной паренхимы, что проявляется двукратным увеличением биологических маркеров острого повреждения почек, нередко (около 30%

случаев) - гематурией и альбуминурией.

Впервые показано, что в период до 90 дней после окклюзии яичковой вены нарушения гемодинамики сохраняются, что проявляется в виде увеличения ее диаметра и снижения линейной скорости кровотока.

Впервые показано, что в отдаленном периоде после операции (до 15 лет) нарушения функции почек (по данным УЗИ) имеют место в 70% случаев, что приводит к увеличению риска развития гипертонической болезни по сравнению с не оперированными мужчинами с варикоцеле (ОШ=3); абсолютный риск гипертонии при этом достигает 51%.

Показано, что дополнение операции Иванисевича артериализацией яичка со стороны варикоцеле у мужчин с нарушенной фертильностью путем перевязки а. epigastricainferior выше отхождения а. cremasterika, сопровождается более высокой частотой улучшения показателей спермограммы и уменьшением частоты случаев ухудшения качества эякулята по сравнению с классической операцией. При этом, по данным диссертанта, консервативная антиоксидантная терапия у бесплодных мужчин с варикоцеле эффективнее, нежели оперативное лечение.

Установлено, что у фертильных мужчин с варикоцеле без оперативного лечения при длительном наблюдении изменение показателей спермограммы незначительно, а их фертильность остается довольно высокой.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Диссертация М.Н. Уездного имеет очевидную практическую ценность. Убедительно показано, что пациенты с мужским бесплодием при варикоцеле и фертильными показателями эякулята подлежат динамическому наблюдению, а лечение мужского бесплодия при варикоцеле более эффективно с использованием антиоксидантных препаратов, поскольку применение антиоксидантов у больных мужским бесплодием значительно повысило частоту рождения детей.

### **Достоверность исследовани**

Достоверность основных результатов научной работы, сформулированных в диссертационном исследовании Уездного М.Н., определяется достаточным количеством клинических наблюдений (865 мужчин с диагнозом «Варикозное расширение вен семенного канатика»),

использованием современных методик клинико-лабораторных и инструментальных исследований, учет не только лабораторных показателей, но и реальных клинических исходов в виде рождения детей и развития осложнений.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

### **Внедрение результатов работы.**

Результаты проведенных исследований внедрены в практику работы урологического отделения БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии г. Чебоксары, урологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 30» Московского района г. Нижнего Новгорода.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа Уездного Михаила Николаевича написана по виде монографии, когда данные литературы и собственные данные автора представлены в единстве и сразу становятся предметом анализа.

Диссертация содержит 189 страниц, состоит из разделов: «Введение», «Глава 1. Обзор литературы», «Глава 2. Материалы и методы исследования», глав 3-6 с собственными данными и их обсуждением, «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Указатель литературы». Библиографический указатель литературы содержит 382 публикации, 220 из которых отечественных авторов. Текст иллюстрирован 41 таблицами и 7 рисунками, в которых представлен полученный диссертантом материал.

**Введение** обосновывает актуальность выбранной темы. Поставленная цель исследования соответствует названию работы. Задачи исследования отражают этапы достижения поставленной цели.

**В обзор литературы** содержит подразделы, описывающие, соответственно: 1) состояние проблемы варикоцеле и современные подходы к выбору лечебной тактики при этой патологии и 2) функциональное состояние почек в условиях нарушения почечной гемодинамики после лигирующих операций на яичковой вене. Из представленных данных следует, что, несмотря на достаточно большой объем научной информации

по данным темам, работ, посвященных взаимосвязи варикоцелэктомии и функции почек после такой операции мало и, в основном, они относятся к прошлому веку и первому десятилетию XXI века.

В главе **«Объекты и методы исследования»**, показано, что исследование многоцентровое ретроспективное.

В основу работы положены результаты клинических наблюдений и обследования 865 пациентов с варикозным расширением вен семенного канатика в возрасте 18-39 лет, проходивших лечение на клинической базе кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУВО ПИМУ МЗ РФ с 1983 по январь 2018 года и данные анкетирования 482 мужчин в возрасте 30-51 года, ранее оперированных по поводу варикоцеле.

Кроме того, проведено анкетирование 412 мужчин в возрасте 20–55 лет – пациентов терапевтических и кардиологических отделений городов Нижнего Новгорода и Чебоксары, получающих терапию по поводу артериальной гипертензии.

По клиническому течению варикоцеле больные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений сперматогенеза. В первую группу (584 человека) вошли больные варикоцеле с нарушенным сперматогенезом. Вторая группа (281 человек) состояла из мужчин, имевших варикоцеле и нормальный сперматогенез, подтвержденный лабораторными данными и/или наличием здоровых детей. У большей части пациентов обеих групп было выявлено варикоцеле III степени – 57,9% (339 больных) в I группе и 57,6% (162 больных) во II группе.

Исследование эякулята проводили согласно «Руководству ВОЗ по лабораторному исследованию спермы человека и взаимодействия спермы с цервикальной слизью» в редакциях 1987-2010 гг., что, очевидно, отражает достаточно длительный период, взятый для ретроспективного анализа.

Ультразвуковую доплерографию почечных сосудов, сосудов семенного канатика и органов мошонки осуществляли на современном оборудовании в соответствии с общепринятыми протоколами. Биохимический анализ крови включал исследование глюкозы крови, мочевины, креатинина, общего белка крови, прямого и непрямого билирубина. Анализ мочи включал оценку альбуминурии, микрогематурии, интерлейкина - 18 и цистатина С.

Учитывая ретроспективный характер исследования, данные различных анализов были получены у различного числа пациентов. В каждой из глав с собственными данными было указано, какое число пациентов были включены в конкретный раздел.

**В главе 3**, озаглавленной «Состояние центральной гемодинамики, региональной почечной гемодинамики и морфофункциональное состояние почек у мужчин с варикоцеле» автор выделяет несколько разделов, в которых представлены полученные автором данные, касающиеся: 1) центральной гемодинамики, 2) локальной почечной гемодинамики, 3) структурной характеристики почек и 4) функционального состояния почек у пациентов с варикоцеле до и после варикоцелэктомии. Оригинальные данные диссертант сразу по тесту сопоставляет данными публикаций.

На основании выполненного анализа диссертант приходит к заключению, что варикоцеле само по себе связано с различными морфофункциональными изменениями в почке на стороне варикоцеле, а варикоцелэктомия только увеличивает выраженность таких нарушений.

**В главе 4** «Гемодинамические и функциональные изменения в левой почке и яичках у больных с первым типом варикоцеле» диссертант в различных подразделах описывает: 1) УЗИ-феномены, характеризующие компрессию левой почечной вены, 2) динамику биологических маркеров острого повреждения почечной ткани (Цистатин С, ИЛ-18 и др.), 3) изменение тестикулярной гемодинамики до и в различные сроки после варикоцелэктомии. Сразу по тексту диссертант обсуждает эти данные в контексте имеющихся публикаций.

На основании представленных данных диссертант делает заключение о неблагоприятном влиянии перевязки яичковой вены, применяемой для лечения варикоцеле, на состояние венозной гемодинамики левой почки в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, что приводит к развитию функциональных и структурных повреждений почечной паренхимы уже с первых суток послеоперационного периода. Опираясь эти данные диссертант делает заключение, что оперативное лечение варикоцеле в виде перевязки яичковой вены как метод профилактики нарушений сперматогенеза является небезопасным.

**Глава 5** озаглавлена «Репродуктивная способность пациентов с

варикоцеле».

В разделе 5.1 проведено сравнение параметров базовых исследований эякулята (концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов и некоторых других) 22 здоровых фертильных мужчин и пациентов с различной степенью варикоцеле: 1 (n=63), 2 (n=76) и 3 (n=42). На основании этих данных диссертант заключает, что, с одной стороны, для пациентов с варикоцеле характерно уменьшение числа активно подвижных сперматозоидов, с другой – связи этих нарушений со степенью варикоцеле нет.

В разделе 5.2 представлены результаты варикоцелэктомии 270 пациентов с различными нарушениями показателей спермограммы и 144 пациентов с нормозооспермией (очевидно, по данным действующих на тот момент Руководств).

Диссертант пишет, что «при анализе динамики показателей спермограммы у больных варикоцеле с патоспермией статистически значимое улучшение показателей эякулята отмечено только у 51,3% пациентов (138 человек), у 64 человек (23,6%) изменений показателей эякулята не произошло, а в 25,1% случаев (68 пациентов) отмечено статистически значимое ухудшение основных показателей эякулята». Изменения касались концентрации и подвижности сперматозоидов.

У мужчин с варикоцеле и нормальными показателями спермограммы, улучшение показателей эякулята после оперативного лечения отмечено в 63,2% случаев (91 человек); в остальных случаях изменений показателей эякулята не было, а у 21,5 % пациентов (31 человек) отмечено некоторое ухудшение как концентрации, так и подвижности сперматозоидов. В среднем по группе изменения всех показателей спермограммы были статистически незначимыми.

В разделе 5.3 диссертант характеризовал «репродуктивную способность пациентов с варикоцеле в послеоперационном периоде и пациентов без оперативного лечения» на основании обследования 159 мужчин в возрасте 19-24 лет, у которых варикозное расширение вен семенного канатика слева было выявлено при пальпаторном исследовании в процессе профилактического осмотра, или при их активном обращении к урологу по поводу варикоцеле. За весь период наблюдения (5-15 лет), в

группе оперированных мужчин вступили в брак, или уже состояли в браке к моменту операции 63 человека (88,7%), при этом беременности с рождением ребёнка зарегистрированы только у 18 супружеских пар (28,6%) и находились на разных сроках беременности супруги ещё у 13 пар (20,6%). В то же время, в группе не оперированных мужчин с варикоцеле, состояли в браке 51 человек (77,3%). За время наблюдения у них родились дети в 35 парах (68,6%) и супруги 11 мужчин были к моменту последнего визита беременны (21,6%).

Прогрессивное ухудшение показателей спермограммы у больных варикоцеле без операции на протяжении более 5 лет, по данным исследования, отмечено у 10,6% человек, в то время как в группе оперированных, эти нарушения выявлены у 23,9% пациентов. Кроме того, у не оперированных пациентов отмечена более высокая (в три раза) частота рождения детей за весь период наблюдения по сравнению с пациентами группы оперированных больных (90,1% против 28,6%).

Всё вышеперечисленное, по мнению диссертанта, не позволяют отнести оперативное лечение варикоцеле к патогенетически обоснованным видам лечения мужского бесплодия, а наличие угнетения сперматогенеза после операции с изначально нормальными показателями эякулята, ставят под сомнение целесообразность ее выполнения у пациентов с нормальной спермограммой.

**Глава 6** озаглавлена «Лечение бесплодия при варикоцеле у мужчин», снова включает обсуждение публикаций по вопросу целесообразности хирургического лечения варикоцеле при мужском бесплодии, а так же собственные данные: 1) результаты оперативного лечения варикоцеле с артериализацией (84 оперированных по данной методике больных сравнивали с 67 пациентами, которым была сделана операция Иванисевича), и 2) опыт консервативной терапии бесплодия при варикоцеле с использованием комплекса нутриентов (21 пациент) и 3) результаты адьювантной терапии после варикоцелэктомии (37 пациентов).

Полученные результаты изменений параметров эякулята у пациентов с варикоцеле и бесплодием после операции Иванисевича с артериализацией яичка на стороне варикоцеле путем перевязки нижней эпигастральной артерии, по мнению диссертанта, свидетельствуют о большей эффективности

такого метода лечения: улучшение показателей спермограммы имело место в первом случае в 72% случаев, во втором – в 43%. В то же время, частота беременностей и рождения детей в группах, в зависимости от характера проведенной операции, была примерно одинакова. Но восстановление параметров эякулята происходит в более короткие сроки, чем при обычной варикоцелеэктомии - уже через три месяца после операции.

Проведенный диссертантом сравнительный анализ результатов неoadьювантного и адьювантного антиоксидантного лечения нарушений сперматогенеза у бесплодных мужчин с варикоцеле выявил более высокий терапевтический эффект от неoadьювантного применения антиоксидантных препаратов. На протяжении всего срока наблюдения в семьях пациентов, которым выполнена операция Иванисевича с адьювантной антиоксидантной терапией беременности возникли в 14 семьях, в 8 случаях, закончившихся срочными, а в двух случаях досрочными (на 35 и 36 неделях беременности) родами здоровых детей (29,41%). У пациентов, которым проводилось неoadьювантное (в течение 3 месяцев перед операцией) и адьювантное лечение антиоксидантами беременности отмечались в 13 семьях, 10 случаях (33,33%) они закончились срочными родами здоровых детей.

На основании представленных в данной главе данных диссертант снова делает вывод об отсутствии необходимости оперативного пособия при варикоцеле с целью лечения мужского бесплодия, поскольку сама операция может негативно сказываться на состоянии сперматогенеза, а консервативная антиоксидантная терапия приводит к лучшим результатам лечения бесплодия, чем выполненная операция, или комбинация ее с антиоксидантной терапией

В разделе **«Заключение»** диссертант на основании анализа литературы и собственных данных делает вывод о том, что варикоцеле в подавляющем большинстве случаев является следствием затрудненного венозного кровотока в левой почечной вене в результате сдавления ее в аорто-мезентериальном «пинцете» и развивается как компенсаторный механизм нормализации почечного венозного давления. При недостаточном функционировании этого компенсаторного механизма после варикоцелеэктомии развивается ишемия почечной ткани с формированием ее повреждения, проявляющемся на ранних этапах альбуминурией и



гематурией, повышением маркеров почечного повреждения (цистатин С и интерлейкин 18), в отдаленный период – артериальной гипертензией.

У пациентов с изначально измененной спермой (270 пациентов) оперативное лечение по поводу варикоцеле сопровождалось улучшением основных показателей эякулята только у 51% пациентов, в остальных случаях спермограмма не менялась, или становилась хуже. При этом улучшение артериального кровоснабжения яичек при варикоцеле после операции Иванисевича с артериализацией яичка, хотя и улучшает качество эякулята, не отражается на фертильности пациентов. Частота беременностей и рождения детей в группах, в зависимости от характера проведенной операции, остается примерно одинаковой (26% и 25%).

Длительное наблюдение (на протяжении 5-15 лет) за фертильными пациентами с варикоцеле без оперативного лечения позволило сделать заключение о незначительности отрицательной динамики со стороны показателей спермограммы, поскольку прогрессивное ухудшение показателей спермограммы у больных варикоцеле без операции на протяжении более 5 лет отмечено у только 11%, в то время как в группе оперированных - у 24% пациентов. Кроме того, у не оперированных пациентов отмечена более высокая (в три раза) частота рождения детей за весь период наблюдения по сравнению с пациентами группы оперированных больных (90% против 29%).

**Выводы**, сделанные на основании результатов исследования, соответствуют поставленным задачам и описаны выше.

**Практические рекомендации** отражают мнение диссертанта о важности контроля функции почек после варикоцелэктомии, преимуществах операции с артериализацией яичка и полезности адьювантной и неоадьювантной терапии комплексами нутриентов.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертации опубликованы 6 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список рекомендованных ВАК РФ для научных публикаций диссертантов.

#### **Недостатки работы**

В диссертационной работе имеются определенные недостатки,

качающиеся структуры диссертации, анализа и представления данных исследования.

- Название диссертации посвящено тактике лечения бесплодия при варикоцеле, в то время как значительная часть работы (задачи 2 и 3) отведена оценке функции почек при варикоцеле до и после окклюзивных операций, при этом реальная оценка взаимосвязи между морфофункциональными характеристиками почки и показателями фертильности диссертантом не проводилась; положение на защиту 2 не имеет отношения к репродуктивной функции.
- Разделение материала диссертации на 4 главы с собственными данными не оправдано. Весь материал вполне можно было разделить на два раздела: 1) состояние почек у пациентов с варикоцеле и после варикоцелэктомии (главы 3 и 4 в значительной степени дублируют друг друга) и 2) взаимосвязь варикоцеле с фертильностью, включая результаты различных операций (разделы 4.3, 5.1, 5.2, 6). Причем, начать со второго пункта - именно это являлось целью исследования.
- То, что диссертация написана в монографическом стиле приводит к тому, что в каждой главе диссертант вперемешку с собственными данными многократно проводит обзор практически одних и тех же публикаций, что затрудняет понимание новизны исследования.
- Не всегда корректно выполнен статистический анализ данных: указание на различия в частоте случаев (например, табл. 6, 15 и др.) не подтверждено по Хи-квадрат, применение критерия  $M \pm SD$  требует доказательств нормального распределения переменных (большинство параметров спермограммы имеет распределение, отличающееся от «нормального»), а  $M \pm m$  (табл. 11), вообще, не должно применяться в медицинских исследованиях, поскольку отражает не разброс значений, а точность изменения.
- Метод оценки фрагментации ДНК сперматозоидов описан в разделе «Методы», но данных по фрагментации в собственных данных нет.
- Описание морфологической картины яичка у пациентов с варикоцеле ничем не иллюстрировано.
- В работе мало цитированных работ за последние 5 лет.

### **Заключение.**

Диссертационная работа М.Н. Уездного «Оптимизация тактики лечения бесплодия у больных варикоцеле», является научным исследованием, при котором получены обоснованные данные о том, что в отдаленной перспективе высокое лигирование яичковой вены по поводу варикоцеле у пациентов с нарушением качества спермы не повышает шансы на наступление зачатия, но приводит к нарушениям функции почки на стороне операции. Сравнительный анализ результатов неоадьювантного и адьювантного антиоксидантного лечения нарушений сперматогенеза у бесплодных мужчин с варикоцеле выявил более высокий терапевтический эффект от неоадьювантного применения антиоксидантных препаратов.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Диссертация Уездного Михаила Николаевича «Оптимизация тактики лечения бесплодия у больных варикоцеле», по специальности 3.1.13 – урология и андрология, является законченным научным исследованием, соответствующим п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства РФ №74 от 24.09.2013г. № 842, в редакции утверждённой постановлением Правительства Российской Федерации №1539 от 11.09.2021г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 – урология и андрология.

Заведующий «Клиникой мужского здоровья» Медицинского научно-образовательного центра, профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»  
Доктор мед. наук, профессор

19.04.2022  Божедомов Владимир Александрович

*Подпись профессора В.А.Божедомова заверяю*

Заместитель директора по научно-образовательной работе  
Медицинского научно-образовательного центра  
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова



Акопян Жанна Алексеевна