

На правах рукописи

ШОМАРУФОВ АЗИЗБЕК БАХОДИР УГЛИ

**Клинико-лабораторные предикторы эффективности варикоцелэктомии
у мужчин с нарушением репродуктивной функции**

3.1.13 Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Научный руководитель:

Божедомов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ибишев Халид Сулейманович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии)

Ефремов Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ООО «Профессиональный медицинский центр», руководитель Международного центра андрологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.03, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт–Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ и на сайте по адресу: <https://www.1spbgmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета 21.2.050.03

доктор медицинских наук,
доцент

Боровец Сергей Юрьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным ВОЗ бесплодие затрагивает около 15% супружеских пар фертильного возраста по всему миру, а мужской фактор является причиной бесплодного брака в 50% случаев (Jungwirth et al., 2018; Ибишев и соавт., 2020). Варикоцеле как основная причина мужской субфертильности диагностируется у 15-40% мужчин с аномальными показателями спермы и бесплодием, при этом среди мужчин с первичным бесплодием оно встречается в 32-44% случаев, а при вторичным – в 28-81% (Machen et al., 2019, Salonia et al., 2021).

В большинстве исследований выявлено, что оперативное лечение варикоцеле приводит к улучшению параметров эякулята и увеличению частоты беременностей (Baazeem et al., 2011; Almekaty et al., 2019). Результаты недавнего мета-анализа (Persad et al., 2021) показывают, что микрохирургическая варикоцелэктомия является наиболее приемлемым оперативным пособием при лечении клинического варикоцеле у мужчин с бесплодием в сравнении другими методами коррекции варикоцеле.

В то же время, варикоцелэктомия далеко не всегда приводит к улучшению качества спермы и восстановлению фертильности: улучшение спермограммы после операции обычно имеет место в 65-78% случаев, беременность в естественном цикле наступают у 30-40% пар (Abdel-Meguid et al., 2011; Vozhedomov et al., 2014; Ефремов и соавт., 2019; Almekaty et al., 2019). Поэтому сохраняется необходимость в разработке и внедрении в повседневную практику достоверных методов прогнозирования эффективности предстоящей коррекции варикоцеле у конкретного больного.

На сегодняшний день, исследований, посвященных прогнозированию эффективности варикоцелэктомии на основе сочетания клинических и лабораторных характеристик больных недостаточно. К примеру, результаты исследования, проведенного М. Samplaski et al. (Samplaski et al., 2014), указывают на возможность прогнозирования эффективности варикоцелэктомии на практике с помощью специальных номограмм, разработанных на основе изу-

чения клинико-лабораторных параметров субфертильных мужчин с варикоцеле. По мнению авторов, такая информация может помочь как лечащему врачу, так и пациенту при принятии решения о целесообразности хирургической коррекции варикоцеле для лечения бесплодия у супружеской пары (Samplaski et al., 2014).

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности лечения бесплодия на основе применения клинико-лабораторных предикторов улучшения качества эякулята после варикоцелэктомии.

Задачи исследования:

1. Конкретизировать и ранжировать клинические и лабораторные показатели, оказывающие влияние на изменение параметров эякулята после коррекции варикоцеле у субфертильных мужчин.

2. Установить значение оперативного доступа и техники варикоцелэктомии в изменениях спермограммы по завершению одного цикла сперматогенеза.

3. Количественно охарактеризовать предикторы восстановления реальной фертильности после варикоцелэктомии у мужчин из бесплодных пар.

4. Разработать рекомендации по лечению бесплодия у пациентов с варикоцеле на основе применения клинико-лабораторных предикторов и разработанных алгоритмов прогнозирования успешности лигирующих операций.

Научная новизна

Впервые дана количественная оценка роли различных клинико-лабораторных параметров (анамнез, физикальные особенности, показатели эякулята, тип операции) для прогнозирования восстановления фертильности мужчин после варикоцелэктомии. Впервые предложен критерий «клинически значимое улучшение» (КЗУ) – увеличение числа прогрессивно-подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ) на 12,5 млн и более, – для индивидуальной оценки эффективности варикоцелэктомии в виде восстановления репродуктивной функции; определена тактика ведения пациентов и бесплодных пар после коррекции варикоцеле в зависимости от величины и направле-

ния изменения ЧППСЭ. Впервые оценка эффекта варикоцелэктомии проведена с применением статистического критерия «стандартизованная эффективность», и показано, что лапароскопическая операция приводит к аналогичным микрохирургической операции изменениям спермограммы за один цикл сперматогенеза. Впервые разработан и предложен простой в использовании математический алгоритм для прогнозирования вероятности наступления беременности в послеоперационном периоде, который можно будет использовать в повседневной практике врача-уролога, андролога и репродуктолога. Предложены пороговые значения для значимых предикторов эффективности коррекции варикоцеле.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дифференцированный подход к мужчинам с клиническим варикоцеле и патозооспермией из бесплодных пар позволит врачам спрогнозировать возможности лечения мужского бесплодия, более эффективно и безопасно подойти к вопросам коррекции варикоцеле. Также, дифференцированный подход в послеоперационном (через 3-6 мес. после варикоцелэктомии) ведении пациентов и бесплодных пар позволит своевременно и эффективно распорядиться имеющимися ресурсами для достижения поставленных целей, т.е. зачатие ребёнка естественным путем либо с применением различных протоколов ВРТ. Разработанные рекомендации позволят своевременно (до операции) информировать врачей и пациентов о возможно низкой или, наоборот, высокой эффективности планируемой коррекции варикоцеле. Также, полученные данные и разработанные алгоритмы будут полезны в научно-исследовательских работах, касающихся изучения влияния варикоцеле на репродуктивную систему мужчины, исходных клинических, анамнестических и лабораторных данных пациентов на исход варикоцелэктомии.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми факторами, влияющими на улучшение показателей эякулята после варикоцелэктомии, являются исходная концентрация сперматозоидов и ЧППСЭ. При этом эффект имеет U-образную зависимость: улучшение максимально при медиане ЧППСЭ 15 млн и снижается при исходно низких (менее 15 млн), и, наоборот, высоких (более 28 млн) значениях количества и подвижности сперматозоидов.

2. Микрохирургическая и лапароскопическая варикоцелэктомия приводят к схожему увеличению медианы ЧППСЭ, доли пациентов с КЗУ и наблюдаемым ухудшением спермограммы; уменьшение доли сперматозоидов с фрагментацией ДНК наблюдается при этом в 59% случаев и составляет в среднем -5,5%.

3. Предикторами восстановления реальной фертильности после варикоцелеэктомии являются: более молодой возраст мужчины (31 год и младше), меньшая продолжительность бесплодного брака (38 мес. и менее), а также исходные показатели подвижности и количества сперматозоидов (ЧППСЭ \geq 22 млн), и выраженность их послеоперационного увеличения.

4. Увеличение ЧППСЭ не менее чем на 12,5 млн – наиболее важный предиктор восстановления фертильности: вероятность наступления беременности достигает при этом 44%. Предлагаем считать увеличение ЧППСЭ \geq 12,5 млн «клинически значимым улучшением» (КЗУ) качества эякулята.

5. Разработанный на основе дискриминантной функции алгоритм, основанный на исходных клинико-лабораторных данных и изменении ЧППСЭ через 3-6 мес. после операции, позволяет предсказывать естественное зачатие в течение года с прогностической способностью в 81%, чувствительностью - 77%, специфичностью - 83%; низкие значения дискриминантной функции (менее 0,3), могут служить основанием для немедленного включения пары в программы ВРТ.

Внедрение результатов в практику

Сформулированные в работе данные позволили оптимизировать алгоритм

обследования и рекомендации по ведению отдельных групп пациентов с варикоцеле из бесплодных пар, позволили дифференцировать пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от полученных результатов коррекции варикоцеле. Материалы диссертации используются при чтении лекций студентам, слушателям кафедры урологии и андрологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедры урологии Ташкентской медицинской академии (ТМА). Также данные, полученные при выполнении диссертационной работы, применяются в образовательных курсах и научно-практических конференциях.

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в разработке критериев КЗУ, инструмента для прогнозирования наступления беременности в послеоперационном периоде, алгоритмов и подходов по изучению исходных клинико-лабораторных данных пациентов, и рекомендаций по особенностям ведения бесплодных мужчин с клиническим варикоцеле. Самостоятельно автор выполнил 25 микрохирургических варикоцелэктомий, используя стандартную методику. Автор проводил систематизацию и анализ данных литературы и статистическую обработку полученных данных. При участии автора и лично автором проводилась подготовка основных публикаций и 7 докладов на конференциях по выполненной работе, разработаны рекомендации по ведению пациентов с клиническим варикоцеле и патологическими параметрами спермы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности: 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки), конкретно пунктам 1 и 3 паспорта специальности.

Апробация результатов

Апробация диссертации состоялась 23 декабря 2021 года на расширенном заседании кафедры урологии и андрологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол № 7 от 23.12.2021 г.). Также результаты диссертации были неоднократно доложены на профильных конференциях и конгрессах с меж-

дународным участием (в том числе на 36-м Конгрессе Европейской Ассоциации Урологов в 2021 г.).

Публикации по материалам исследования

По теме диссертации опубликовано 5 работ: 4 в российских и 1 в зарубежных печатных изданиях, входящих в список рецензируемых журналов научных баз данных Scopus и PubMed, и рекомендованных высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 страницах печатного текста, в 4 главах, дополненных вводной частью, заключением, выводами и списком использованной литературы. Работа содержит список сокращений и терминов, введение, обзор литературы, главы материалы и методы, результаты собственных исследований, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель, который состоит из 190 источников (19 источников на русском и 171 источников на иностранном языке). Работа включает в себя 15 таблиц, 24 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Данное исследование является многоцентровым, ретроспективным и проспективным. В исследование включены мужчины в возрасте от 20 до 55 лет с варикоцеле I-III ст., подтвержденным по результатам пальпации и УЗДГ органов мошонки (по показаниям и в спорных ситуациях), находящиеся в бесплодном браке в течение не менее 12 месяцев регулярной половой жизни с гетеросексуальным половым партнером, имеющие отклонение от референсных значений (по ВОЗ-2010 г.) хотя бы в одном из традиционных параметров эякулята (концентрация, прогрессивная и общая подвижность, процент морфологически нормальных форм); сдававшие сперму для анализа до и после коррекции варикоцеле (через 3-6 мес.); подписавшие протокол информированного согласия на участие в исследовании.

Пациенты с азооспермией, нормозооспермией (по ВОЗ-2010), инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, повышением уровня антиспермальных антител (АСАТ), повышением уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ, пролактин), гипогонадотропным гипогонадизмом и с др. возможными причинами мужской субфертильности (в т.ч. при наличии женского фактора бесплодного брака) были исключены из исследования.

Поиск и анализ клинико-лабораторных предикторов успешности варикоцелэктомии проводили по данным обследования 149 мужчин с клиническим варикоцеле из бесплодных пар, обратившиеся в период 2017-2020 гг. в клиники МНОЦ ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», (Москва, Россия), и ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии» (Ташкент, Узбекистан). Данная выборка являлась «основной группой», всем выполняли микрохирургическую операцию подпаховым и паховым доступами по стандартному протоколу.

Основная часть исследования включало следующие этапы:

На первом этапе в целях выявления достоверных предикторов улучшения качества эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии у мужчин из бесплодных пар проведен сравнительный анализ исходных клинических параметров пациентов в группах в соответствии с величиной и направлением изменения (значимое увеличение, умеренное увеличение, отсутствие эффекта и уменьшение) послеоперационного ЧППСЭ.

На втором этапе проведен сравнительный анализ исходных клинических данных пациентов, сообщивших о беременности после коррекции варикоцеле (n=30), с данными пациентов, оставшихся субфертильными после варикоцелэктомии (n=69).

На третьем этапе выполнен дискриминантный анализ с пошаговым отбором для выявления значимых предикторов и изучения возможности прогнозирования вероятности наступления естественной беременности после микрохирургической варикоцелэктомии на основании клинических данных 99 пациентов, сообщивших данные по беременности (наличие или отсутствие

беременности в течение 12 мес. после варикоцелэктомии). Дополнительно проведен ROC-анализ для определения пороговых значений возможных предикторов.

Другая часть исследования должна была дать ответ на вопрос, какое значение в прогнозе эффективности варикоцелэктомии у субфертильных мужчин, имеет оперативный доступ и техника выполнения операции. Для этого проведено многоцентровое ретроспективное исследование типа случай-контроль со стратифицированной рандомизацией по группам:

А) контрольная (наблюдения) – мужчины, по разной причине сдававшие анализы, но не получавшие никакого специфического лечения (n=33);

Б) только нутриентной терапии (пациенты, отказавшиеся от операции) (n=63);

В) микрохирургической варикоцелэктомии субингвинальным минидоступом (n=86);

Г) лапароскопической варикоцелэктомии (n=36).

Статистическая обработка материала проведена на базе современных пакетов для статистической обработки данных, таких как Microsoft Office Excel 2019, IBM SPSS Statistics v. 21.0 и Statistica v. 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и изучение клинико-лабораторных показателей, оказывающих влияние на изменение качества эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии у субфертильных мужчин

Проведен анализ эффективности и предикторов успешности микрохирургической варикоцелэктомии у 149 мужчин из бесплодных пар с клиническим варикоцеле.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $30,5 \pm 5,0$ лет (21-55 лет), продолжительностью бесплодного брака $42,4 \pm 32,8$ мес. У 66% больных имело место левостороннее варикоцеле, у 31% – двухстороннее и у 3% – изолированное правостороннее варикоцеле (таблица 1).

Через 3-6 мес после операции в общей когорте исследуемых пациентов

произошло значимое увеличение концентрации, общей и прогрессивной подвижности (во всех случаях $p < 0,001$). Процент пациентов с астенозооспермией снизился с 77% до 58% ($p = 0,04$), с олигоастенозооспермией с 21% до 9% ($p = 0,01$), процент пациентов с нормозооспермией увеличился с 0% до 30% ($p = 0,00001$). Медиана ЧППСЭ увеличилась в среднем на 56 млн ($p < 0,001$), ЧППСЭ – на 20 млн (в обоих случаях в 2 раза; $p < 0,001$). Положительная динамика ЧППСЭ наблюдалась в 64% случаев. «Клинически значимое» увеличение ЧППСЭ наблюдалось у 50% (75 из 149) пациентов (таблица 1).

Таблица 1 - Основные клинико-лабораторные характеристики исследованных больных до и после операции

Показатели	Исходно	После операции	Улучшение n (%)	p/W	χ
Возраст, лет M (S)	30,5 (5,0)				
Длительность бесплодия, мес M (S)	42,4 (32,8)				
ИМТ, кг/м ² M (S)	25,6 (3,6)				
Варикоцеле: n (%)					
левостороннее	98 (66)				
правостороннее	4 (3)				
двустороннее	47 (31)				
Объем яичек, мл, M (S)					
Левое	17,2 (3,4)				
Правое	17,4 (3,4)				
Объем эякулята, мл M (S)	3,6 (1,6)	3,6 (1,6)		>0,05	-
Концентрация сперматозоидов, млн/мл, медиана (25%-75%)	62 (18-115)	78 (35-134,5)	102 (69)	<0,001	-
Олигозооспермия, n (%)	3 (2)	4 (3)	-	-	>0,05
Подвижные сперматозоиды, %, медиана (25%-75%)	36 (18-50)	47 (28,5-65)	101 (68)	<0,001	-
Прогрессивно-подвижные сперматозоиды, %, медиана (25%-75%)	11 (0-20)	19 (9,5-37)	94 (63)	<0,001	-
Астенозооспермия, n (%)	115 (77)	86 (58)	-	-	<0,05
ЧППСЭ, млн медиана (25%-75%)	20 (2-69)	40 (12-109)	95 (64)	<0,001	-
ЧПСЭ, млн медиана (25%-75%)	51 (11-127)	107 (36-239)	107 (72)	<0,001	-

Олигоастенозооспермия, n (%)	31 (21)	14 (9)	-	-	<0,01
Нормозооспермия, n (%)	0 (0)	45 (30)	-	-	<0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЧППСЭ – число прогрессивно-подвижных сперматозоидов в эякуляте, ЧПСЭ – число подвижных сперматозоидов в эякуляте, p/W – p-уровень значимости/значимость различий по критерию Вилкоксона, χ – значимость различий по критерию Хи-квадрат.

На основании результатов коррекции варикоцеле, а именно в зависимости от направления и величины изменения ЧППСЭ в послеоперационном периоде пациенты были распределены на 3 группы. Группу I (n=75) сформировали пациенты, у которых имело место увеличение ЧППСЭ не менее чем на одно пороговое значение, т.е. на 12,5 млн; группу II (n=20) – у которых было увеличение ЧППСЭ на 0,1 – 12,49 млн; группу III (n=54) – у которых величина ЧППСЭ не изменилась, или уменьшилась на любое значение.

Анализ клинико-anamнестических данных по группам показал (таблица 2), что по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), степени и стороне варикоцеле различия не были статистически значимыми (p>0,05). Однако, по длительности бесплодия между группами I и II (p<0,001), II и III (p<0,05) имелась статистически достоверная разница.

Таблица 2 - Основные клинические характеристики исследованных больных

Группы	Возраст M±SD	Длительность бесплодия, в мес. M±SD	ИМТ кг/м ² M±SD	Варикоцеле в абс. числах (в %)			Объем яичек (M±SD)	
				Левостороннее	Правостороннее	Двухстороннее	Правое	Левое
I (n=75)	30,9±5,7	40,8±27,8	25,9±3,6	49 (69)	0	26 (31)	17,5±2,9	17,0±3,6
II (n=20)	30,3±4,8	47,7±47,7	26,2±4,3	12 (60)	1 (5)	7 (35)	17,2±2,8	17,0±2,6
III (n=54)	30,0±4,0	42,7±33,0	24,9±3,3	37 (68)	3 (6)	14 (26)	17,3±4,1	17,5±3,5
P I-II	>0,05	<0,001	>0,05	-	-	-	>0,05	>0,05
P I-III	>0,05	>0,05	>0,05	-	-	-	>0,05	>0,05
P II-III	>0,05	<0,05	>0,05	-	-	-	>0,05	>0,05

Различия между группами имелись по исходным и послеоперационным показателям спермограммы. Основные параметры эякулята в до и послеоперационном периодах по группам приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Сравнительная оценка основных параметров эякулята по группам и между группами до и после операции

Группы больных (n=149)	Объем эякулята, мл M±SD	Концентрация сперматозоидов (в млн/мл), медиана (25%-75% квартили)	% сперматозоидов с прогр. движением, медиана (25%-75% квартили)	ЧППСЭ (в млн.), медиана (25%-75% квартили)
Группа 1 ДО* (n=75)	3,8±1,7	63 (22-110)	12 (5-21)	15 (1-44)
Группа 1 ПО**	3,9±1,7	110 (62-152)	34 (19-46)	100 (41-200)
P	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Группа II ДО (n=20)	3,2±1,4	21 (11-132)	14 (3-26)	11 (0-51)
Группа II ПО	3,3±1,4	72 (14-141)	12 (10-23)	19 (11-59)
P	>0,05	<0,001	>0,05	<0,05
Группа III ДО (n=54)	3,6±1,5	72 (13-123)	13 (4-23)	28 (1-88)
Группа III ПО	3,4±1,4	58 (15-95)	5 (0-16)	4 (0-36)
P	>0,05	<0,05	<0,05	<0,001
P I-II ***	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
P I-III ***	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P II-III ***	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

* – до операции

** – после операции

*** – разница в исходных параметрах эякулята между группами

Из таблицы видно, что самые высокие исходные параметры были у пациентов группы III, однако, несмотря на это, по нашим данным у этой группы, варикоцелэктомия привела к снижению качества показателей спермограммы.

В послеоперационном периоде (через 3-12 мес.) в группах I и II (у 95 из

149 пациентов, 64%) варикоцелэктомия привела к улучшению средних показателей спермограммы. Самое значимое улучшение наблюдалось у мужчин из группы I, в то время как, в группе II также наблюдалось улучшение качества спермы, однако, оно было не столь существенным.

Также нами была изучена частота естественных беременностей, которая в целом во всей когорте составила 30%, т.е. беременность наступила у 30 пар из 99, сообщивших данные по беременности. В послеоперационном периоде у 50% пар (15 из 30) беременность наступила через 6 мес. после варикоцелэктомии.

В группах I, II и III, частота беременности составила 44% (у 22 пар из 50), 21% (у 3-х пар из 14) и 14% (у 5 пар из 35) соответственно. Т.е. в группе I частота беременностей была значимо выше чем в группах II и III (для всех $p < 0,05$).

Наиболее значимые прогностические факторы восстановления естественной фертильности

Проведен сравнительный анализ различий исходных клинико-лабораторных данных мужчин, от которых не наступила беременность – группа «отсутствие эффекта» (группа I, $n=69$) с мужчинами, от которых наступила беременность – группа «наличие эффекта» (группа II, $n=30$) (таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительная оценка исходных клинико-лабораторных параметров больных в группах I (отсутствие эффекта) и II (наличие эффекта)

Группы	Возраст*	Длительность бесплодия, в мес.*	ИМТ кг/м ² M±SD	Объем яичек (M±SD)		Исходные параметры спермограммы*			
				Правое	Левое	Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	% сперматозоидов с прогр. движением	Общая подвижность сперматозоидов, (%)	ЧПСЭ (млн.)
I	31 (28-34)	36 (18-66)	26,1±4,0	17,5±4,2	17,4±3,9	48 (12-91)	11 (0-23)	33 (15-45)	11 (0-63)
II	28 (25-30)	24 (12-36)	25,3±3,7	18,0±2,3	17,4±2,7	68 (23-104)	18 (13-28)	43 (31-54)	44 (17-73)
P I-II	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,05

* - параметры приведены в виде медианы с 25%-75% квантилями

Анализ показал (рисунок 1, таблица 4), что между группами имеется достоверное различие по возрасту ($p < 0,01$), длительности бесплодия ($p < 0,01$), и исходными показателями подвижности (как общей, так и прогрессивной подвижности, $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно), и ЧППСЭ ($p < 0,05$); значимые различия по ИМТ, размеру яичек и концентрации сперматозоидов отсутствовали ($p > 0,05$; таблица 4).

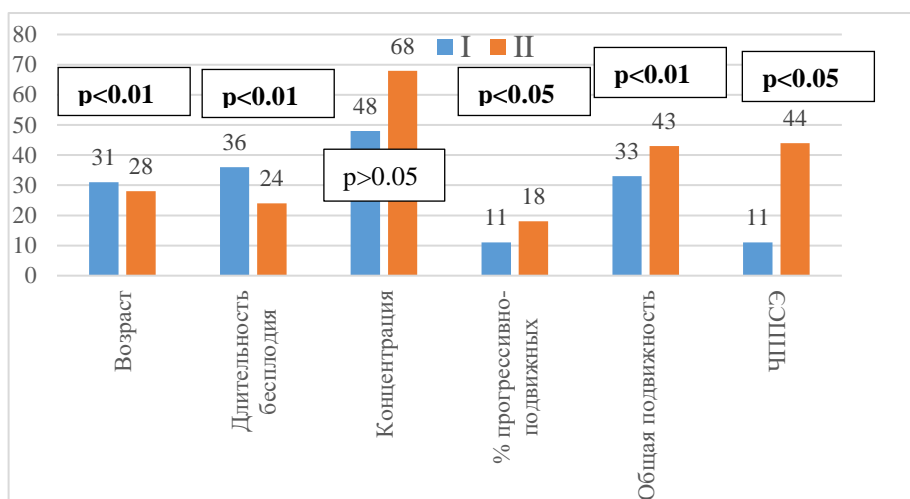


Рисунок 1 - Сравнительный анализ исходных показателей пациентов, оставшихся субфертильными (I, n=69) после коррекции варикоцеле с данными пациентов, сообщивших о беременности (II, n=30).

Возможности прогнозирования наступления беременности после микрохирургической варикоцелэктомии

В целях выявления достоверных факторов (предикторов), влияющих на восстановление реальной фертильности после коррекции варикоцеле проведен дискриминантный анализ с пошаговым отбором данных пациентов, от которых были получены сведения о наличии или отсутствии беременности в течение первого года после операции.

По итогам анализа выявлено, что достоверными предикторами наступления беременности после коррекции варикоцеле являются: 1) возраст мужчины, 2) исходная общая подвижность сперматозоидов, 3) длительность бесплодия, 4) послеоперационное увеличение ЧППСЭ.

Прогностическая способность функции составила при этом 81%, специ-

фичность – 83%, чувствительность – 77%. Итоговая дискриминантная функция выглядит следующим образом:

$$D = a * (-0,093) + b * (-0,013) + c * 0,028 + d * 0,006 + 2,071$$

где, а – возраст больного (в годах), b – длительность бесплодия (в мес.), c – исходная общая подвижность (в %), d – послеоперационное увеличение ЧППСЭ (в млн), 2,071 – константа. Пороговое значение наступления беременности составила $\geq 0,301$, с вероятностью наступления беременности равной 50%.

Нами сформирована таблица, на основании которой можно предсказывать вероятность наступления беременности через 6-12 мес. после коррекции варикоцеле (таблица 5). Например, если округленное значение дискриминантной функции будет равняться 1,2, то в этом случае, вероятность наступления естественного зачатия равняется примерно 80%.

Таблица 5 - Таблица для определения вероятности наступления беременности после варикоцелэктомии

Некоторые значения дискрим. функции	Вероятность наступления беременности, в %
5,06655	99,915
2,57029	96,689
2,05034	93,114
1,84909	90,939
1,59053	87,252
1,40232	83,817
1,24686	80,447
1,03637	75,078
0,94162	72,361
0,87265	70,273
0,77694	67,230
0,72173	65,404
0,66261	63,397
0,52937	58,710
0,48810	57,221
0,38531	53,461
0,36768	52,810
0,30078*	50,337*
0,21300	47,091
0,20924	46,952
0,19079	46,272

0,18841	46,184
0,18200	45,949
0,17644	45,744
0,17526	45,701
0,16624	45,370
0,10935	43,291
0,03015	40,437
-0,12111	35,177
-0,26499	30,485
-0,43847	25,327

* - пороговое значение.

Проведенный ROC-анализ выявил пороговые значения для вышеуказанных предикторов, которыми явились (рисунок 2-3.):

Возраст мужчины – 30,5 лет (AUC=0,72; чувствительность – 0,51, специфичность – 0,83);

Длительность бесплодия – 38 мес. (AUC=0,68; чувствительность – 0,45, специфичность – 0,87);

Исходная общая подвижность – 36% (AUC=0,67; чувствительность – 0,70, специфичность – 0,59);

Послеоперационное увеличение ЧППСЭ – 45 млн (AUC= 0,74; чувствительность – 0,70, специфичность – 0,8).

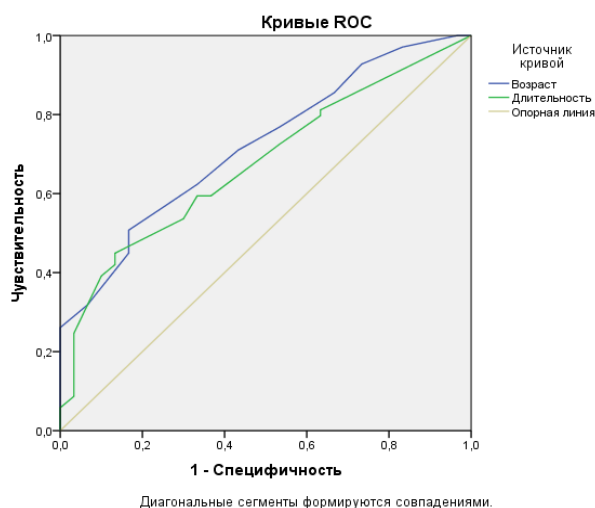


Рисунок 2 - ROC кривые для возраста и продолжительности бесплодия.

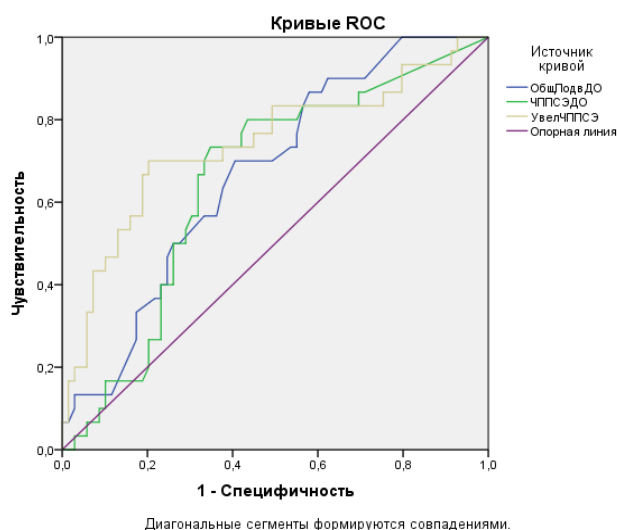


Рисунок 3 - ROC кривые для исходных общей подвижности сперматозоидов, ЧППСЭ, а также его послеоперационного увеличения.

Также мы дополнительно рассчитали пороговые значения для исходного ЧППСЭ как важного индикатора реальной фертильности мужчины. Он составил 22 млн со значением AUC равной 0,65, а также с чувствительностью и специфичностью равными 0,73 и 0,65, соответственно (рисунок 3). При этом у бесплодных пар, где у мужчин исходное ЧППСЭ равнялось 22 млн и более, беременность в естественном цикле после коррекции варикоцеле наступила у 47% (у 22-х из 47), в то время как у мужчин с исходным ЧППСЭ менее 22 млн этот показатель составил 15% ($p < 0,01$).

Значение метода лигирования яичковых вен для коррекции патозооспермии при клиническом варикоцеле

Проведен сравнительный анализ эффективности только коррекции образа жизни (группа А, $n=33$), нутриентной терапии (группа Б, $n=63$), микрохирургической варикоцелэктомии субингвинальным доступом (группа В, $n=86$) и лапароскопической варикоцелэктомии (группа Г, $n=36$) у субфертильных мужчин с клиническим варикоцеле (как единственно возможная причина субфертильности).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование: группа А – $34,0 \pm 5,8$; Б – $33,7 \pm 5,2$; В – $32,1 \pm 4,9$; Г – $30,7 \pm 4,5$ лет ($p > 0,05$).

Исходно различий в средних значениях и частоте случаев олиго-,

астено-, и тератозооспермии между группами не было: олигозооспермия (изолированно или в сочетании с астено- и/или тератозооспермией) в группах А, Б, В и Г имела место в 35%, 27%, 32% и 58% случаев, соответственно; астенозооспермия – в 47%, 41%, 56% и 64%; тератозооспермия – 79%, 81%, 72% и 69% (для всех $p > 0,05$).

Через 3 мес. наблюдения в контрольной группе (А) по основным показателям спермограммы (концентрация, подвижность, ИФДНК) статистически значимых изменений выявлено не было ($p > 0,05$).

Улучшение (какое-либо) качества эякулята в контрольной группе А наблюдалось у 55% пациентов, в т.ч. КЗУ – в 24% случаев ($p > 0,05$). E_s для ЧППСЭ составил 0,22, что означает «слабый эффект» («отсутствие эффекта» - это $E_s \leq 0,20$).

*Изменения показателей эякулята после применения комплексов
нутриентов-антиоксидантов*

В группе Б, пациенты которой получали тот, или иной комплекс нутриентов, произошло значимое увеличение концентрации сперматозоидов: среднего значения – на 11 млн/мл ($p < 0,01$), медианы – на 6 млн/мл ($p < 0,05$), увеличение концентрации в 57% случаев ($p > 0,05$). Улучшение (какое-либо) качества эякулята в группе терапии нутриентами (Б) наблюдалось у 59% пациентов, в т.ч. КЗУ – у 32% ($p > 0,05$). E_s для ЧППСЭ составил 0,29, что означает «слабый эффект». Процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК в группе пациентов принимавших нутриенты (Б) уменьшился на 5,5% ($p < 0,05$), позитивная динамика наблюдалась в 66% случаев.

*Показатели эякулята субфетильных мужчин из бесплодных пар после
микрохирургического лигирования вен семенного канатика*

После микрохирургической варикоцелэктомии (группа В) произошло существенное увеличение концентрации, прогрессивной подвижности, процента сперматозоидов без фрагментации ДНК. Общее число прогрессивно подвижных сперматозоидов в группе увеличилось в среднем на 24,7 млн (+66,6% исходного; $p < 0,001$), позитивная динамика наблюдалась в 75% слу-

чаев (в обоих случаях $p < 0,01$). Медианы изменились меньше: +17,1 млн (+18,4 млн с исключением исходно «выпадающих» значений).

Процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК снизился на 4,8% для средней ($p < 0,05$) и 5,5% для медианы; позитивная динамика в 59% случаев ($p > 0,05$). В то же время, в сравнении с группой, получавших нутриенты (Б), изменения фрагментации ДНК в группе В (микрохирургия) были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Улучшение качества эякулята в группе микрохирургической варикоцелэктомии имело место в 3/4 случаев, в т.ч. КЗУ – в 51% случаев, что существенно чаще, чем в контрольной группе А (24%) и у получавших нутриенты – группе Б (32%) ($p < 0,05$). Es для общего количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте для группы В составил 0,44, что означает «слабый эффект».

Показатели эякулята субфетильных мужчин из бесплодных пар после лапароскопического лигирования тестикулярных вен

У пациентов после лапароскопической варикоцелэктомии (группа Г) произошло существенное увеличение концентрации, прогрессивной подвижности, процента сперматозоидов без фрагментации ДНК. Общее число прогрессивно подвижных сперматозоидов в группе Г увеличилось в среднем на 35,6 млн (+109,2% исходного; $p < 0,001$); позитивная динамика наблюдалась в 81% случаев ($p < 0,01$). Медианы изменились меньше (+21,2 млн ($p < 0,001$)).

Улучшение качества эякулята в группе лапароскопической варикоцелэктомии имело место в 4/5 случаев, в т.ч. КЗУ – в 56%, что также существенно чаще, чем в контрольной группе А (24%) и у получавших нутриенты – группе Б (32%) ($p < 0,05$); различий между группами В и Г при этом выявлено не было ($p > 0,05$). В то же время, в сравнении с группой, получавших нутриенты (Б), изменения в группе Г (лапароскопия) были статистически значимы ($p < 0,05$). Es для общего количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте составил для группы Г – 0,70, что означает «средний эффект».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования по изучению эффективности коррекции варикоцеле у мужчин с бесплодием, а также предикторов, определяющих эффективность варикоцелэктомии, до сих пор остается открытым вопрос неэффективности (или недостаточной эффективности) коррекции варикоцеле у определенных групп мужчин. Данные по многим прогностическим критериям противоречивы. Учитывая это в настоящее время сохраняется необходимость в тщательном изучении возможных предикторов эффективности варикоцелэктомии у субфертильных мужчин с дальнейшей разработкой рекомендаций по ведению больных с варикоцеле и бесплодием, а также методов и инструментов для прогнозирования исходов хирургической коррекции варикоцеле. В целом, наши данные указывают, что варикоцелэктомия приводит к более значимому улучшению качества спермы, чем нутритивная терапия. При этом эффективность коррекции варикоцеле зависит от многих клиничко-лабораторных факторов (предикторов). Наши данные указывают, что у мужчин старше 31 года, с длительностью бесплодия более 38 мес. и исходными показателями ЧППСЭ менее 22 млн вероятность восстановления фертильности после варикоцелэктомии может быть значительно ниже чем у молодых мужчин с непродолжительным сроком бесплодного брака и с исходно высокими параметрами эякулята. Разработанный нами критерий «клинически значимое улучшение» или КЗУ (увеличение ЧППСЭ на 12,5 млн) и алгоритм для вычисления вероятности естественного зачатия могут быть некими прогностическими инструментами в принятии решения о дальнейшем ведении бесплодной пары после анализа результатов коррекции варикоцеле.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами, влияющими на улучшение показателей эякулята после варикоцелэктомии, являются: исходная концентрация сперматозоидов и число прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ). При этом эффект имеет U-образную зависимость: улучшение

максимально при медиане ЧППСЭ 15 млн (25%-75%=1-44) и снижается при исходно низких (менее 15 млн), и, наоборот, высоких (более 28 млн) значениях количества и подвижности сперматозоидов.

2. Микрохирургическая и лапароскопическая варикоцелэктомия приводят к сходному увеличению медианы ЧППСЭ (+17,1 млн и + 21,2 млн), доли пациентов с КЗУ (51% и 56%) и наблюдаемым ухудшением спермограммы (25% и 19%, соответственно); уменьшение доли сперматозоидов с фрагментацией ДНК составляет при этом -5,5% с улучшением показателя в 59% случаев.

3. Предикторами восстановления реальной фертильности после варикоцелэктомии являются: более молодой возраст мужчины (31 год и младше), меньшая продолжительность бесплодного брака (38 мес. и менее), а также исходные показатели подвижности и количества сперматозоидов (ЧППСЭ \geq 22 млн), и выраженность их послеоперационного увеличения (\geq 12,5 млн).

4. Увеличение ЧППСЭ не менее чем на 12,5 млн (от 5% центилей концентрации и прогрессивной подвижности по ВОЗ-2010) – наиболее важный предиктор восстановления фертильности: вероятность наступления беременности достигает при этом 44%.

5. Разработанный на основе дискриминантной функции алгоритм, основанный на исходных клиничко-лабораторных данных и изменении ЧППСЭ через 3-6 мес после операции, позволяет предсказывать естественное зачатие в течение года с прогностической способностью в 81%, чувствительностью - 77%, специфичностью - 83%; низкие значения дискриминантной функции (менее 0,3), могут служить основанием для немедленного включения пары в программы ВРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать молодым (до 31 года) мужчинам из бесплодных пар с клиническим варикоцеле, при продолжительности бесплодия менее 38 мес. и с исходным ЧППСЭ равным и более 15 млн, варикоцелэктомию как патогене-

нетически обоснованную и эффективную опцию лечения для восстановления репродуктивной функции.

2. Необходимо информировать субфертильных мужчин с клиническим варикоцеле, даже когда варикоцеле является единственной выявленной причиной бесплодия, что возраст старше 31 года, длительность бесплодия более 38 мес., а также исходно низкие показатели ЧППСЭ (менее 15 млн) являются предикторами низкой эффективности коррекции варикоцеле и высокой вероятности применения протоколов ВРТ.

3. Предложенный критерий «клинически значимое улучшение» или КЗУ, т.е. увеличение ЧППСЭ на 12,5 млн и алгоритм для вычисления вероятности естественного зачатия могут помочь в клинической практике врача-уролога, андролога и репродуктолога в принятии решения о дальнейшем ведении бесплодной пары после анализа результатов коррекции варикоцеле уже через 3-6 мес после операции.

4. Бесплодной паре, где женщина фертильна и младше 35 лет, а мужчина успешно (с КЗУ через 3-6 мес. после операции) прооперирован по поводу варикоцеле можно рекомендовать ожидать естественного зачатия в течение 12 мес. после операции. Также, в данном случае, исходное значение у мужчины ЧППСЭ равное 22 млн и более может значимо улучшить шансы бесплодной пары к естественному зачатию.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Шомаруфов А.Б. Варикоцелэктомия: критический анализ предикторов восстановления репродуктивной функции/ Шомаруфов А.Б., Божедомов В.А., Гиясов Ш.И., Аббосов Ш.А., Камалов А.А. // Урология. — 2020 г. — № 6. — С. 148-154.

2. Божедомов В.А. Варикоцеле и репродуктивная функция: возможности коррекции патозооспермии (данные проспективного сравнительного исследования)/ Божедомов В.А., Шомаруфов А.Б., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Сорокин Н.И., Камалов А.А. // Урология. — 2021. — № 2. — С. 62–68.

3. Shomarufov A.B. Prediction of reproductive function recovery after microsurgical varicocele in men from infertile couples: Clinical and laboratory predictors/ Shomarufov A.B., Bozhedomov V.A., Akilov F.A., Mukhtarov S.T., Giyasov S.I., Abbosov S.A., Kamalov A.A. // Andrologia. — 2021. — Т. 53. — № 8. — с. e14101.

4. Божедомов В.А. Варикоцеле и репродуктивная функция: эпидемиология и риск развития бесплодия (данные обследования 3908 мужчин)/ Божедомов В.А., Шомаруфов А.Б., Божедомова Г.Е., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Камалов А.А. //Урология. — 2021. — № 3. — С. 122–128.

5. Шомаруфов А.Б. Предикторы восстановления репродуктивной функции у субфертильных мужчин после варикоцелэктомии/ Шомаруфов А.Б., Божедомов В.А., Акилов Ф.А., Мухтаров Ш.Т., Шавахабов Ш.Ш., Аббосов Ш.А., Камалов А.А. // Урология. — 2021. — № 4. — С. 73–78.

6. Shomarufov A.B. Male reproductive function recovery after microsurgical varicocele: Possible clinical and laboratory predictors./ Shomarufov A.B., Bozhedomov V.A., Akilov F.A., Mukhtarov S.T., Giyasov S.I., Abbosov S.A., Kamalov A.A. //European Urology. – 79(S 1): – 2021. – S710.