

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА»
ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ШОМАРУФОВ АЗИЗБЕК БАХОДИР УГЛИ

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЕМ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Божедомов Владимир Александрович

Москва – 2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ВАРИКОЦЕЛЕ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИНЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Варикоцеле: этиология, эпидемиология, классификация, симптоматика, диагностика, методы коррекции варикоцеле.....	14
<i>1.1.1. Этиология варикоцеле.....</i>	<i>14</i>
<i>1.1.2. Эпидемиология.....</i>	<i>15</i>
<i>1.1.3. Классификация.....</i>	<i>16</i>
<i>1.1.4. Симптоматика.....</i>	<i>17</i>
<i>1.1.5. Диагностика.....</i>	<i>17</i>
<i>1.1.6. Лечение.....</i>	<i>18</i>
1.2. Мужская фертильность и варикоцеле: патогенетические механизмы нарушения сперматогенеза при варикоцеле.....	21
1.3. Факторы, влияющие на эффективность хирургической коррекции варикоцеле и прогнозирование эффективности варикоцелэктомии у субфертильных мужчин.....	24
<i>1.3.1. Односторонняя или двусторонняя варикоцелэктомия.....</i>	<i>27</i>
<i>1.3.2. Степень варикоцеле.....</i>	<i>28</i>
<i>1.3.3. Исходные параметры спермограммы.....</i>	<i>30</i>
<i>1.3.4. Репродуктивные гормоны.....</i>	<i>31</i>
<i>1.3.5. Возраст мужчины.....</i>	<i>33</i>
<i>1.3.6. Объём яичка.....</i>	<i>34</i>
<i>1.3.7. Индекс массы тела.....</i>	<i>34</i>
<i>1.3.8. Параметры УЗ доплерографии сосудов яичка.....</i>	<i>35</i>
<i>1.3.9. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов.....</i>	<i>36</i>
<i>1.3.10. Другие факторы.....</i>	<i>36</i>
1.3.11. Варикоцелэктомия и предикторы наступления беременности.....	37

1.4. Систематизация предикторов эффективности оперативного лечения варикоцеле у мужчин из бесплодных пар по клинической значимости.....	40
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	47
2.1. Общая характеристика исследований и клинических наблюдений.....	47
2.2. Методы обследования пациентов.....	50
2.2.1. Особенности сбора анамнеза заболевания, физикальное обследование.....	50
2.2.2. Ультразвуковые методы исследования.....	52
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	55
2.3. Методика оперативного вмешательства.....	58
2.3.1. Микрохирургическая техника лигирования семенных вен	58
2.3.2. Лапароскопическая техника лигирования вен семенного канатика.....	60
2.4. Статистические методы анализа данных.....	62
Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ УСПЕШНОСТИ ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ У МУЖЧИН ИЗ БЕСПЛОДНЫХ ПАР (собственные результаты).....	66
3.1. Оценка эффективности и изучение клинико-лабораторных показателей, оказывающих влияние на изменение качества эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии у субфертильных мужчин с помощью модифицированного критерия значимых изменений числа прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ).....	66
3.2. Наиболее значимые прогностические факторы восстановления естественной фертильности.....	72
3.3. Возможности прогнозирования наступления беременности после микрохирургической варикоцелэктомии.....	74

3.4. Значение метода лигирования яичковых вен для коррекции патозооспермии при клиническом варикоцеле: сравнительный анализ эффективности микрохирургической и лапароскопической варикоцелэктомии	78
3.4.1. Показатели спермограммы за период наблюдения в контрольной группе.....	78
3.4.2. Изменения показателей эякулята после применения комплексов нутриентов-антиоксидантов.....	82
3.4.3. Показатели эякулята субфетильных мужчин из бесплодных пар после микрохирургического лигирования вен семенного канатика.....	85
3.4.4. Показатели эякулята субфетильных мужчин из бесплодных пар после лапароскопического лигирования тестикулярных вен	88
3.5. Клинические примеры.....	91
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
4.1. Роль исходных клинико-anamнестических характеристик мужчин из бесплодных пар в восстановлении фертильности после варикоцелэктомии	97
4.2. Лабораторные предикторы восстановления фертильности мужчин с патозооспермией после коррекции варикоцеле	98
4.3. Значение метода лигирования яичковых вен для коррекции патозооспермии при клиническом варикоцеле	100
4.4. Проблемы прогнозирования успешности варикоцелэктомии и разработки рекомендаций по лечению субфертильных мужчин с варикоцеле.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

По данным достаточно представительных публикаций последних лет, варикоцеле диагностируется у 15-40% мужчин с аномальными показателями спермограммы и бесплодием, при этом среди мужчин с первичным бесплодием варикоцеле встречается в 32-44%, вторичным – в 28-81% (WHO, 2000; Nieschlag et al., 2010; Jensen et al., 2017; Machen et al., 2019; Божедомов и соавт., 2021; EAU/Salonia et al, 2021). Хотя конкретные механизмы воздействия варикоцеле на репродуктивную систему не до конца ясны, в целом, результаты исследований демонстрируют, что варикоцеле негативно влияет на сперматогенез (Damsgaard et al., 2016; Redmon, 2019; Agarwal et al., 2019; Божедомов и соавт., 2021; Salonia et al, 2021).

Влияние коррекции варикоцеле на улучшение фертильности мужчин остается дискуссионным вопросом. В большинстве исследований выявлено, что оперативное лечение варикоцеле приводит к улучшению параметров эякулята и увеличению частоты беременностей (Baazeem et al., 2011; Abdel-Meguid et al., 2011; Almekaty et al., 2019), но не все авторы это подтверждают (Nieschlag et al., 1998; Pierik et al., 1998; Redmon et al., 2002). Некоторые источники указывают на низкую эффективность варикоцелэктомии при нормальных параметрах эякулята и изолированном субклиническом варикоцеле (Jarow et al., 2002). Однако, по данным Н. Ахвледиани и соавт. (Ахвледиани и соавт, 2020) коррекция варикоцеле может быть эффективной у инфертильных мужчин, в особенности, когда речь идет о правостороннем субклиническом варикоцеле при наличии левостороннего клинического варикоцеле.

Новые данные позволяют предположить, что влияние варикоцелэктомии не ограничивается только изменениями в традиционных параметрах эякулята, но еще включают в себя улучшение фрагментации ДНК сперматозоидов и увеличение частоты спонтанных беременностей и беременностей после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Cho et al, 2016; Jensen et al., 2017). Основываясь на

последних данных, Европейская ассоциация урологов (ЕАУ), Американская Урологическая Ассоциация (АУА) и Американское Общество Репродуктивной Медицины (АОРМ) рекомендуют хирургическую коррекцию варикоцеле у мужчин с клиническим варикоцеле и отклонениями от нормальных показателей, по крайней мере, одного из параметров эякулята (Jarow et al., 2002; Salonia A. (Chair) et al., 2020; Samplaski et al., 2016).

H. Ding et al. (Ding et al., 2012), S. Çayan et al. (Çayan et al., 2009) ссылаясь на большое количество исследований, указали, что микрохирургическое (лимфа и артерия сберегающее) лигирование вен семенного канатика является наиболее приемлемым оперативным пособием при лечении клинического варикоцеле у мужчин с бесплодием в сравнении с традиционными открытыми (без применения микроскопического оборудования) и лапароскопическими методами, эндоваскулярной окклюзии вен.

В то же время, варикоцелэктомия далеко не всегда приводит к улучшению качества спермы и восстановлению фертильности: улучшение спермограммы после операции обычно имеет место в 60-70% случаев, беременность в естественном цикле наступают у 30-40% пар (Abdel-Meguid et al., 2011; Vozhedomov et al., 2014; Cantoro et al., 2015; 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 M. Samplaski et al. (Samplaski et al., 2014), указывают на возможность прогнозирования эффективности варикоцелэктомии на практике с помощью специальных номограмм, разработанных на основе изучения 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).

Согласно результатам большинства исследований, посвященных изучению прогностических критериев эффективности варикоцелэктомии, исходные показатели спермограммы, такие как концентрация сперматозоидов и подвижность, могут являться достоверными предикторами эффективности хирургической коррекции варикоцеле при мужском бесплодии (Zhang et al., 2017; Masterson et al., 2019; Madhusoodanan et al., 2020; Ren et al., 2020).

По данным некоторых авторов предикторами исходов коррекции варикоцеле могут быть также показатели периферической крови (Ates et al., 2019; Erdogan et al., 2021). Так, к примеру E. Ates et al. (Ates et al., 2019) по итогам проведенного исследования пришли к мнению, что соотношение нейтрофилов к лимфоцитам крови (neutrophil-lymphocyte ratio или NLR) могут быть независимыми предикторами эффективности варикоцелэктомии. По их данным оптимальным показателем NLR является 1,98, тогда как пограничный показатель составил 0,89.

Также имеются данные, подтверждающие влияние иммунных факторов на эффективность лечения варикоцеле. По данным В.А. Божедомова и соавт. (Bozhedomov et al., 2014) наличие антиспермальных антител (АСАТ) в эякуляте является предиктором низкой эффективности варикоцелэктомии.

В нескольких исследованиях выявлено, что исходный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов также может играть роль предиктора эффективности коррекции варикоцеле (Abdelbaki et al., 2017; Kadioglu et al., 2014; Ni et al., 2016; Telli et al., 2015), т.е. чем меньше исходный уровень фрагментации ДНК, тем лучше результаты варикоцелэктомии.

Также по данным других исследований прогностическими факторами эффективности коррекции могут являться возраст мужчины (Cantoro et al. et al., 2015; Huang et al., 2014; Kimura et al., 2017; Samplaski et al., 2014), степень варикоцеле (Samplaski et al., 2014; Shabana et al., 2015), уровень гонадотропинов и тестостерона в крови (Al-Adl et al., 2014; Cantoro et al., 2015;

Chen et al., 2014), длительность бесплодия (Abdelbaki et al., 2017), индекс массы тела (Cantoro et al., 2015) и объем яичек (Al-Adl, et al. 2014; Chen et al., 2014).

В то же время, имеются исследования, опровергающие прогностическую ценность таких вышеуказанных критериев как степень варикоцеле (Cantoro et al., 2015; Wang et al., 2015), объем яичек (Cantoro et al., 2015), наличия АСАТ (Al-Adl et al., 2014) и возраст мужчины (Yazdani et al., 2015).

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 назревает 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.

Целью 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 направления 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.

Практическая значимость

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 (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 схожему увеличению медианы ЧППСЭ (+17,1 млн и + 21,2 млн), доли пациентов с КЗУ (51% и 56%) и наблюдаемым ухудшением спермограммы (25% и 19% случаев, соответственно); 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 ≥ 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%. 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 работы 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 ТМА. Данные,

полученные при выполнении диссертационной работы, применяются в образовательных курсах и научно-практических конференциях, которые проводятся на вышеуказанных кафедрах.

Личное участие в разработке проблемы

Личный вклад автора состоит в разработке критериев КЗУ, инструмента для прогнозирования наступления беременности в послеоперационном периоде, алгоритмов и подходов по изучению исходных клиничко-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.

Публикации и выступления

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. Также результаты диссертации были неоднократно доложены на профильных конференциях и конгрессах с международным участием (в том числе на 36-м ежегодном Конгрессе ЕАУ, 2021, на 37-м ежегодном Конгрессе ESHRE, 2021; XX и XXI Конгрессе РОУ, 2020 г. и 2021 г., на XIV Международном Конгрессе репродуктивной медицины, 2020 г., на XXXI ежегодной международной конференция РАРЧ, 2021 г.).

Структура и объём 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.

Глава 1.

ВАРИКОЦЕЛЕ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИНЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Варикоцеле: этиология, эпидемиология, классификация, симптоматика, диагностика, методы коррекции

1.1.1. Этиология варикоцеле

Варикоцеле это варикозное расширение вен семенного канатика и гроздевидного сплетения (ГС) вокруг яичка, вызванного ретроградным кровотоком по внутренней семенной вене (ВСВ). Варикоцеле встречается чаще слева в связи с анатомической особенностью (левая яичковая вена в основном перпендикулярно вливается в левую почечную вену). Данная патология часто ассоциируется с клапанной недостаточностью, но венозный рефлюкс также может возникать при побочном ретроградном потоке через абберантные вены, связывающиеся с внутренней семенной веной каудально; эти сосуды могут отходить из поясничной или подвздошной вен (Bisceglie ,Di, 2003).

Считается, что дилатация вен и рефлюкс при первичном (идиопатическом) варикоцеле происходят из-за нескольких причин. Во-первых, левая, а иногда и правая ВСВ впадает в почечную вену или надпочечниковую вену под перпендикулярным углом. Наряду с этим, левая семенная вена имеет более длинный общий ствол и большие различия в внутрисосудистом давлении, что может объяснить преобладание левостороннего варикоцеле (Clavijo et al., 2017).

Во-вторых, по данным некоторых авторов во ВСВ могут отсутствовать или недостаточно функционировать клапаны, это в свою очередь даёт возможность ретроградному току крови, что доказано в ряде венографических исследований, которые продемонстрировали присутствие недостаточности клапана в 75% случаев варикоцеле слева (Comhaire et al., 1981).

В противовес теории клапанной недостаточности, другие авторы предложили «онтогенетическую этиологию», согласно которой основной причиной варикоцеле является инволюция вен, образующих сеть коллатерального дренажа, что ведет к плохому оттоку крови и повышенному риску возникновения рефлюкса. Однако, наличие значительного различия в количестве коллатеральных вен между взрослыми и подростками наводит на мысль, что эмбриологические аномалии вен имеют ограниченную роль в возникновении варикоцеле, и при этом необходимо учитывать роль других патогенетических механизмов (Vanlangenhove et al., 2014).

Третья теория, известная как «феномен шелкунчика», поддерживает гипотезу, что варикоцеле может быть вызвано сдавлением левой почечной вены между верхней брыжеечной артерией и аортой, что приводит к увеличению гидростатического давления в ВСВ с уменьшением оттока крови и последующим развитием венозного рефлюкса и дилатации вен ГС (Schepper, de et al., 1972).

Кроме того, широкая распространенность варикоцеле в подростковом возрасте дало повод для возникновения гипотезы кратковременного увеличения артериального кровотока к яичку, превышающего венозную емкость ГС, что приводит к расширению вен и варикоцеле (Акбай et al., 2000). Более того, некоторые авторы продемонстрировали что у пациентов с варикоцеле концентрация оксида азота (вазодилататор) в венах ГС была значительно выше (Ozbek et al., 2000).

1.1.2. Эпидемиология

Первичное варикоцеле (идиопатическое) следует различать от вторичного, вызываемой внешней компрессией (Vanlangenhove et al., 2014). Распространенность клинически значимого варикоцеле варьирует от 5 до 28% в мужской популяции и часто ассоциируется с бесплодием и снижением качества спермы (Damsgaard et al. et al., 2016; Pallotti et al., 2018).

Варикоцеле представляет собой наиболее распространенную корригируемую причину мужского бесплодия, встречаясь у 19-41% мужчин с

первичным бесплодием, и 45-81% мужчин с вторичным бесплодием, а также у 30–45% мужчин с патоспермией (Agarwal et al., 2007; Vanlangenhove et al., 2014). Варикоцеле обычно встречается в возрасте от 15 до 25 лет и чаще слева, в 78–93% случаев, двустороннее варикоцеле встречается у 2–20% и правостороннее варикоцеле у 1–7% (Saypol et al., 1981).

Варикоцеле – распространенная патология, которая может быть связана со следующими изменениями:

- нарушение роста и развития ипсилатерального яичка;
- симптомы: боль и дискомфорт;
- субфертильность;
- гипогонадизм.

1.1.3. Классификация

В клинической практике используется следующая классификация варикоцеле по рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (Jequier et al., 2000):

- субклиническая форма: вены семенного канатика не пальпируются, нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но они выявляются специальными методами исследования (ультразвуковое исследование в режиме доплера);

- I степень: варикозно-расширенные вены пальпируются только при пробе Вальсальвы;

- II степень: варикозно-расширенные вены пальпируются в покое, видимого расширения вен семенного канатика нет;

- III степень: расширение вен определяется и визуально, и пальпаторно.

Также имеются классификации, основанные на данных ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). К примеру, одна из них классификация предложенная Dubin et al. и адаптированная Di Bisceglie (Bisceglie, Di, 2003):

0 – умеренный и преходящий рефлюкс во время пробы Вальсальвы, иногда может присутствовать у здоровых предмет (вариант нормы);

1 – рефлюкс сохраняется дольше, чем в предыдущей степени, но заканчивается до окончания пробы Вальсальвы;

2 – рефлюкс сохраняется в течение всей пробы Вальсальвы.

3 – базальный рефлюкс, который не меняется при пробе Вальсальвы (гипертензивные формы).

В 1980 году Coolsaet предложена классификация варикоцеле в зависимости от гемодинамических типов рефлюкса в сперматическую вену (Coolsaet et al., 1980):

1-й гемодинамический тип – реносперматический рефлюкс;

2-й гемодинамический тип – илеосперматический рефлюкс;

3-й гемодинамический тип – смешанный тип рефлюкса.

1.1.4. Симптоматика

Хотя у некоторых мужчин могут быть жалобы на дискомфорт в области мошонки, варикоцеле, как правило, протекает бессимптомно. У взрослых мужчин оно часто диагностируется во время обследования по поводу бесплодия, в то время как в подростковом возрасте варикоцеле обычно обнаруживается случайно при плановом медицинском осмотре (Lombouy et al., 2016). Только 2-10% мужчин с варикоцеле предъявляют жалобы на боли, в основном в области мошонки или в паховой области (Paick et al., 2019).

1.1.5. Диагностика

Диагноз варикоцеле определяется при физикальном исследовании (пальпация органов мошонки) и подтверждается данными УЗИ в режиме доплера (Jequier et al., 2000). В клинических центрах, где проводится лечение с помощью антеградной или ретроградной склеротерапии или эмболизации, необходимо дополнительно подтверждать диагноз рентгенофлебографией (Капто А. А., 2018; Капто А. А., 2020).

Диагноз «субклиническое варикоцеле» ставится, когда варикоцеле не пальпируется, и наблюдается рефлюкс или дилатация ВСВ при УЗДГ мошонки (Lanfranco et al., 2016; Will et al., 2011; Ахвледиани и соавт., 2020). УЗИ органов мошонки (чувствительность 97%; специфичность 94%), помимо

того, что является основным диагностическим инструментом для подтверждения клинического варикоцеле или для диагностики субклинических форм, также может быть полезно, когда физикальное обследование трудно выполнимо (у пациентов с ожирением, после операций на мошонке, с небольшой или толстой мошонкой) (Lomboy et al., 2016).

Венография ВСВ считается золотым стандартом для точной диагностики варикоцеле. Этот метод заключается в катетеризации ВСВ или одного из его ветвей и применяется почти всегда при склеротерапии или эмболизации (Vanlangenhove et al., 2014).

1.1.6. Методы коррекции варикоцеле

В течение нескольких десятилетий хирургическое лечение варикоцеле остается предметом дискуссии. В метаанализе рандомизированных и наблюдательных исследований показано, что у мужчин с патоспермией статистически значимо улучшаются параметры эякулята после хирургической варикоцелэктомии (Agarwal et al., 2007; Baazeem et al., 2011; Said et al., 1992). Также, имеются данные об эффективности коррекции варикоцеле у пациентов с НОА (Dubin et al., 2018; Elbardisi et al., 2020; А. Попова, С. Гамидов, 2017).

В рандомизированных исследованиях субклинического варикоцеле показана неэффективность лечения в отношении показателей наступления беременности (Yamamoto et al., 1996). Кроме того, в рандомизированных исследованиях, включавших мужчин с нормальными параметрами эякулята, не выявлено преимуществ оперативного лечения варикоцеле перед наблюдением. В обзоре базы данных Кокрана 2013 г. авторы пришли к выводу, что имеются данные о повышении частоты наступления беременности после варикоцелэктомии у мужчин с бесплодием, не объяснимым другими причинами (Kroese et al., 2012).

В анализе подгрупп пяти рандомизированных исследований, в которых сравнивали наблюдение у мужчин с клинически проявляющимся варикоцеле, патоспермией и не объяснимым другими причинами бесплодием, отмечалась тенденция в пользу хирургического лечения с комбинированным отношением

риска 2,39 (95% ДИ 1,56–3,66) (Kroese et al., 2012). В недавно проведенном метаанализе показано, что варикоцелэктомия улучшает результаты ВРТ у мужчин с патоспермией (Kirby et al., 2016).

Показания к коррекции варикоцеле

По данным литературы (Jarow et al., 2002; Salonia (Chair), et al. 2021 и др.) хирургическая коррекция варикоцеле может быть рекомендована для улучшения фертильности у мужчин:

- с клиническим варикоцеле;
- имеющих отклонение от нормальных показателей, по крайней мере, в одном из параметров эякулята;
- состоящих в паре, которые желают зачать ребенка;
- в паре с подтвержденным бесплодием;
- в паре, где партнерша фертильна, или у нее имеется потенциально излечимая причина бесплодия.

Существует несколько вариантов лечения варикоцеле (табл. 1). По современным данным, из всех вариантов варикоцелэктомии микрохирургический доступ является самым эффективным (Ding et al. et al., 2012). По сравнению с другими методами он связан с более низкой частотой осложнений и рецидивов. Данная операция требует опыта проведения микрохирургических вмешательств. Другие методы лечения по-прежнему считаются эффективными, хотя после них чаще развивается рецидив варикоцеле и гидроцеле.

Таблица 1

Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле

(по Guidelines EAU/Salonia A. (Chair), et al. 2021 с добавлениями)

Лечение	Ссылка	Частота рецидивов/ персистенции %	Частота осложнений
Антеградная склеротерапия	(Tauber, 1994)	9	Частота осложнений 0,3–2,2%: атрофия яичек, гематома мошонки, эпидидимит, эритема левой паховой области
Ретроградная склеротерапия	(Sigmund, 1987)	9,8	Нежелательные явления при введении контрастного вещества, боль в боку,

			персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда
Ретроградная эмболизация яичковой вены	(Lenk, 1994; Pisco, 1992)	3,8–10	Боль вследствие тромбофлебита, кровоточащая гематома, инфекция; перфорация яичковой вены, гидроцеле; рентгенофлебографические осложнения, например, реакция на контрастное вещество; неправильная установка или миграция эмбола, ретроперитонеальное кровотечение, фиброз, обструкция мочеточника
Открытые операции			
Мошоночный доступ		–	Атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка, гематома, гидроцеле после операции
Паховый доступ	(Ivanissevich, 1960)	13,3	Возможность оставления непереязанных ветвей яичковой вены
Высокая перевязка яичковой вены	(Palomo, 1949)	29	У 5–10% развивается гидроцеле
Микрохирургическая паховая или подпаховая перевязка яичковой вены	(Goldstein, 1992; Jungwirth, 2001; Гамидов С. И., Овчинников Р. И., 2015)	0,8–4	Послеоперационное гидроцеле, повреждение артерии, гематома мошонки
Лапароскопическая перевязка яичковой вены	(Miersch, 1995; Tan, S.M., 1995; Муслимов Ш. Т., 2011)	3–7	Повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов; повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов; тромбоемболия легочной артерии; перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума); пневмоскротум; раневая инфекция

Профилактическая варикоцелэктомия у подростков

У подростков с варикоцеле имеется значительный риск избыточного лечения, поскольку в большинстве случаев у них не возникает проблем с фертильностью (Ding et al., 2012; Сизонов и соавт., 2015). Профилактическая варикоцелэктомия рекомендуется только при подтверждении замедления роста яичка при динамическом наблюдении и нарушении качества эякулята (Гасанова и соавт., 2018; Гасанова и соавт., 2020).

Наличие варикоцеле у некоторых мужчин начиная с подросткового возраста ассоциировано с прогрессирующим поражением яичек и последующим снижением фертильности (Евдокимов и соавт., 2017).

Несмотря на то, что лечение варикоцеле у подростков может быть эффективным, существует риск избыточного лечения: в большинстве случаев у пациентов не наблюдается проблем с фертильностью (Байчоров и соавт., 2018; Яцык и соавт., 2017).

1.2. Мужская фертильность и варикоцеле. Патогенетические механизмы нарушения сперматогенеза при варикоцеле.

В настоящее время имеются достаточно исследований, в том числе и крупномасштабных – популяционных, которые доказывают отрицательное влияние наличие клинического варикоцеле на качество эякулята. Впервые, негативное влияние на качество спермы, а именно снижение концентрации и подвижности было изучено и доказано в исследованиях J.Macleod (MacLeod et al., 1965) W.Tulloch et al. (Tulloch et al., 1955). Последние крупномасштабные европейские исследования также доказывают, что качество спермы у мужчин с варикоцеле хуже, чем у тех, у кого данное заболевание отсутствует (Damsgaard et al., 2016; Pallotti et al., 2018).

Патогенетические механизмы, приводящие к бесплодию, достаточно подробно изложены в литературе, где негативное влияние на сперматогенез объясняется стазом венозной крови в мошонке, обуславливающим локальное повышение температуры тела, что приводит к нарушению гематотестикулярного барьера, снижению синтеза тестостерона за счет повреждения клеток Лейдига, замедлению транспорта белков, синтезу протеинов и нарушению функции поддерживающих клеток. Кроме того, есть данные о развитии оксидативного стресса в ткани яичек, что так же приводит к бесплодию (Лоран и соавт., 2006; Никитин и соавт., 2013).

Имеется много исследований, посвященных изучению механизмов, лежащих в основе взаимосвязи варикоцеле с нарушением сперматогенеза, атрофией яичек и бесплодием (рис. 1) (Su et al., 2021; Zavattaro et al., 2018).

В большинстве исследований был предложен механизм нарушения кровотока яичек, приводящий к увеличению температуры в мошонке, а также окислительного стресса. Кроме того, гормональные изменения, рефлюкс теплой крови, гормоны надпочечников и аутоиммунные процессы также были указаны как возможные этиологические факторы, приводящие к нарушению функции яичек на стороне поражения (Will et al., 2011). Например, предполагается что рефлюкс из почечной вены теплой крови при варикоцеле вызывает повышение температуры в яичке, что продемонстрировано во многих исследованиях, где указывается, что температура в яичке мужчин с варикоцеле и сниженным качеством спермы значительно выше, чем у мужчин с нормальными параметрами спермы (Naughton et al., 2001; Jung et al., 2007; Garolla et al., 2015). Однако, точная связь между гипертермией и нарушенным сперматогенезом до сих пор не установлена: повышенная температура яичек может вызывать также фрагментацию ДНК сперматозоидов и повреждение ядерных белков в клетках семенных канальцев и зародышевых клетках, вызывая их апоптоз и как результат гипотрофию яичек и нарушение сперматогенеза (Naughton et al., 2001). Недавнее исследование, проведенное на крысиной модели, выявило несколько термочувствительных генов в сперматоцитах и круглых сперматидеях (Yadav et al., 2018). Тот факт, что повышение температуры в мошонке может вызвать нарушения в апоптозе стволовых клеток яичка, что приводит к их гибели и ухудшению качества спермы, также подтверждается у людей Zhang et al. (Zhang et al., 2018) в исследовании, направленном на оценку использования гипертермии яичек в качестве одного из методов мужской контрацепции.

Другая гипотеза основана на чрезмерной продукции активных форм кислорода (АФК), одним из результатов которого может быть сниженная подвижность сперматозоидов, аномальная морфология сперматозоидов и снижение продуцирования аденозинтрифосфата сперматозоидов (АТФ) (Cho et al., 2016; Clavijo et al., 2017). Окислительное повреждение структур ДНК и хроматина может также оказывать негативное влияние на незрелую

сперматогонию, что в дальнейшем ведет к апоптозу половых клеток (Agarwal et al., 2014). В общем, нарушенная целостность ДНК может привести к снижению фертильного потенциала и является одним из связующих звеньев между варикоцеле и ухудшением качества спермы (Erenpreiss et al., 2002; Ni et al., 2016).

Связь между варикоцеле и патоспермией может быть обусловлена повышенным венозным давлением во ВСВ и ГС, это в свою очередь уменьшает артериальный приток, вызывает хроническую вазоконстрикцию артериол яичка с последующей гипоперфузией, стазом, гипоксией, и накоплением токсинов, оказывающим вредное воздействие на канальцевый эпителий (Marmar et al., 2001). Роль гипоксии также была подтверждена на молекулярном уровне в одном исследовании, где отмечается более высокая экспрессия индуцируемого гипоксией фактора 1а (HIF-1a) в образцах крови из ВСВ (Lee et al., 2006).

Некоторыми авторами выдвигается гипотеза, что высокие концентрации надпочечниковых (корковых) гормонов в рефлюксной крови могут повреждать сперматогенный эпителий посредством возникающей артериолярной вазоконстрикции, вызывающей гипоксию яичек (MacLeod et al., 1965). Другие авторы предполагают о наличии роли токсических агентов, присутствующих в рефлюксной крови, таких как кадмий или АФК (Benoff et al., 2009; Marmar et al., 2001).

Варикоцеле также может приводить к нарушению гематотестикулярного барьера с последующим образованием антиспермальных антител (АСАТ), индуцирующих реакцию макрофагов (с фагоцитозом сперматозоидов и иммобилизацией) и дисфункцию акросомной реакции (Bronson et al., 1984).

Наконец, изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе со снижением уровня тестостерона были выявлены у некоторых пациентов с варикоцеле, что возможно, способствует ухудшению сперматогенеза, и соответственно качества спермы (Cayan et al., 1999). Литературные данные по

поводу взаимосвязи улучшения качества спермы связанного с нормализацией уровня тестостерона после варикоцелэктомии довольно противоречивы. В то время как некоторые авторы утверждали о наличии взаимосвязи, другие авторы указали на отсутствие различий в уровне тестостерона между бесплодными мужчинами с варикоцеле и здоровыми мужчинами, обосновав это отсутствием четкой корреляции между послеоперационным увеличением уровня тестостерона и улучшением качества спермы (Cayan et al. 1999; Su et al, 1995). Примечательно, что во всех этих исследованиях уровень тестостерона измерялся в периферической крови, хотя уровень циркулирующего тестостерона мог быть нормальным, даже при сниженным интратестикулярном уровне тестостерона (Will et al., 2011).

Независимо от фактического воздействия каждого из этих факторов, тот факт, что мужчины с варикоцеле старше 30 лет имеют более низкие показатели спермограммы и относительно низкий уровень тестостерона даёт основание полагать, что заболевание носит прогрессирующий характер и зависит от возраста мужчины (Pallotti et al., 2018; Will et al., 2011) изучали нарушение сперматогенеза, вызванного варикоцеле в большом одноцентровом исследовании (все исследования спермы проводились в одной лаборатории одним и тем же специалистом, тем самым обеспечивая максимальную стандартизацию и единообразие результатов). Авторы указали, что у почти 80% мужчин с варикоцеле параметры эякулята находятся в референсных пределах, предложенных ВОЗ. Качество спермы ухудшается с возрастом, подчеркивая тем самым, что варикоцеле имеет прогрессирующее влияние на сперматогенез: чем дольше времени мужчина имеет варикоцеле, тем больше его последствия.

1.3. Факторы, влияющие на эффективность хирургической коррекции варикоцеле. Прогнозирование эффективности варикоцелэктомии у субфертильных мужчин.

Необходимо отметить, что после варикоцелэктомии улучшение спермограммы обычно имеет место только в 60-70% случаев (Bozhedomov et

al., 2014; Erdogan et al., 2021; Machen et al., 2020), беременности в естественном цикле наступают у 30-40% пар (Abdel-Meguid et al., 2011; Vozhedomov et al., 2014; Almekaty et al., 2019). На сегодняшний день исследований, посвященных изучению факторов, влияющих на эффективность варикоцелэктомии на основе сочетания клинических и лабораторных характеристик больных немного. Имеются несколько исследований, в которых сделан акцент на поиск надежных клиничко-лабораторных предикторов эффективности коррекции варикоцеле у бесплодных мужчин, однако, их результаты во многом являются противоречивыми (Samplaski et al., 2014; Zhang et al., 2017).

В связи с этим возникает необходимость в дальнейшем изучении данной проблемы в контексте изучения факторов (предикторов) влияющих на эффективность варикоцелэктомии и разработки простых и надежных (для применения в повседневной практике) прогностических моделей для прогнозирования возможных исходов коррекции варикоцеле у конкретных больных.

По данным A.Jungwirth et al. эффективность лечения мужского бесплодия зависит от следующих факторов (Jungwirth et al., 2019):

- возраст и фертильность супруги;
- длительность бесплодия;
- первичное или вторичное бесплодие;
- первоначальные параметры эякулята.

В недавнем обзоре M. Samplaski et al. (Samplaski et al., 2016), посвященным критериям прогнозирования эффективности варикоцелэктомии, авторы указали что, лучшим прогностическим критерием являются первоначальные параметры эякулята и степень варикоцеле, т.е., по их мнению, лучший эффект можно наблюдать у больных с исходно высокими показателями эякулята и выраженным варикоцеле. Это также подтверждается данными других исследований, при которых эффективность лечения варикоцеле имела прямую зависимость от исходного качества эякулята (Madhusoodanan et al., 2020; Samplaski et al., 2017).

S. Chen et al. (Chen et al., 2014; Chen et al., 2011) в своих исследованиях изучали несколько клинических параметров как прогностические факторы эффективности варикоцелэктомии и пришли к выводу, что объем яичек, уровень ФСГ в крови и количество перевязанных венозных стволов во время операции могут быть прогностическими факторами успешности варикоцелэктомии в плане улучшения показателей эякулята у бесплодных мужчин.

По данным V. Giagulli et al. (Giagulli et al., 2011) длительность бесплодия играет важную роль в эффективности варикоцелэктомии. Так они выявили, что пары с длительностью бесплодия более 2-х лет имеют большую частоту беременностей в отличие от пар с не леченным варикоцеле, однако, у пар с меньшей длительностью бесплодия такой достоверной разницы выявлено не было. Также имеются данные, противоречащие вышеуказанному утверждению. Так, в результате проведенного исследования M. Al-Ghazo et al. (Al-Ghazo et al., 2011) пришли к выводу, что эффективность коррекции варикоцеле обратно пропорциональна длительности бесплодия, т.е. чем длительнее бесплодие, тем меньше эффект от варикоцелэктомии.

Ряд исследований, посвященных изучению эффективности коррекции варикоцеле оценивалось по отдельности у мужчин с первичным и вторичным бесплодием показали, что у мужчин с первичным и вторичным бесплодием могут быть различия не только в анамнезе и возрасте, но и в первоначальных показателях спермограммы, т.е. у мужчин с вторичным бесплодием наблюдались более высокие показатели спермограммы в отличие от мужчин с первичным бесплодием (Walsh et al., 2009; Zini et al., 2008).

Из вышеуказанных данных видно, что до сих пор нет согласованности данных по факторам, влияющим на исход оперативного лечения варикоцеле у субфертильных мужчин. Далее рассмотрим каждый предиктор (фактор) по отдельности, насколько данный фактор по мнению авторов имеет влияние на исход варикоцелэктомии при мужском бесплодии.

1.3.1. Односторонняя или двусторонняя варикоцелэктомия

Варикоцеле чаще бывает левосторонним, однако, нередко встречается и правостороннее варикоцеле сочетанное с левосторонним или изолированное. В исследованиях изучалась эффективность различных сочетаний варикоцелэктомий (одно- и двухстороннее), при этом большинство авторов сообщало о положительном результате после одновременной коррекции выраженного варикоцеле с одной стороны и пальпируемого варикоцеле с контралатеральной стороны. Первое исследование такого рода было проведено в 1999 году Scherr et al. (Scherr et al., 1999). Авторы проспективно оценили результаты варикоцелэктомий у 91 мужчины с выраженным (III степень) или с умеренно выраженным (II степень) левосторонним варикоцеле и не выраженным, но пальпируемым (I степень) правосторонним варикоцеле. Из них 65 подверглись двусторонней и 26 односторонней (левосторонней) варикоцелэктомии. Авторы обнаружили, что у мужчин, перенесших двустороннюю варикоцелэктомию, концентрация подвижных сперматозоидов увеличилась на 95,8%, тогда как в группе односторонней коррекции изменения были на 42,6% (Scherr et al., 1999). В аналогичном исследовании проведенным Fujisawa et al. (Fujisawa et al., 2003), со схожими группами пациентов, были выявлены идентичные улучшения спермограммы у пациентов после двусторонней и односторонней варикоцелэктомии. В недавнем РКИ Sun et al. (Sun et al., 2018) пришли к выводу, что билатеральная коррекция варикоцеле (левостороннее клиническое, правостороннее субклиническое) приводит к значимому улучшению качества спермы и частоты спонтанных беременностей по сравнению с односторонней варикоцелэктомией. В другом недавнем исследовании было установлено, что, хотя параметры спермограммы после операции улучшились в обеих группах, улучшение было более значимым в группе двусторонней коррекции (Palmisano et al., 2019). Также в одном из крупных исследований, проведенным в 2009 году Zheng et al. (Zheng et al., 2009) по итогам которого не было выявлено существенных различий в послеоперационной концентрации

сперматозоидов, подвижности сперматозоидов, нормальной морфологии, двустороннем объеме яичка, уровне тестостерона в сыворотке и частоте естественных беременностей у 103 мужчин. Концентрация сперматозоидов увеличилась с 7,6 до $24,4 \times 10^6$ /мл и подвижность увеличилась с 29,5% до 50,9% после односторонней варикоцелэктомии (слева), в то время как после двусторонней коррекции концентрация сперматозоидов и подвижность сперматозоидов увеличились с 7,1 до $23,7 \times 10^6$ /мл и от 30,3% до 48,7% соответственно. Как видно из этих цифр, значимой разницы в изменениях между группами с односторонней и двусторонней варикоцелэктомиями выявлено не было. В аналогичном рандомизированном исследовании Grasso et al. (Grasso et al., 1995) сообщили результаты сравнения у 65 мужчин (с двусторонним варикоцеле: справа I степени, слева II, III степени) односторонней или двусторонней перевязки ВСВ. Авторы не обнаружили никаких существенных различий в изменениях параметров спермы между двумя группами, причем количество сперматозоидов увеличилось в среднем на $36,52 \times 10^6$ /мл по сравнению с $23,19 \times 10^6$ /мл в группе двусторонней варикоцелэктомии по сравнению с группой односторонней варикоцелэктомии соответственно. Однако другое исследование, проведенное с привлечением 145 мужчин, показало, что у тех, кто перенес двустороннюю операцию (даже при субклиническом варикоцеле), наблюдались более значимые улучшения концентрации сперматозоидов (от 15×10^6 /мл до 23×10^6 /мл после операции, по сравнению с $15,1 \times 10^6$ /мл до 21×10^6 /мл после операции [$P = 0,008$]), подвижности (с 36,7% до операции до 50,5% после операции, по сравнению с 37,8% до операции и 40,5% после операции [$P = 0,001$]), а также значительно выше частота естественных беременностей (61,6% [45/73] против 31,9% [40/72], $P = 0,001$) по сравнению с теми, кто перенес только левостороннюю операцию (Elbendary et al., 2009). В недавних мета-анализах проводилось сравнение односторонней и двухсторонней варикоцелэктомии (Asafu-Adjei et al., 2020; Ou et al., 2019). Авторы сошлись во мнении что выполнение

билатеральной варикоцелэктомии значительно улучшает качество спермы и шансы к зачатию у бесплодных пар.

Хотя эти исследования и посвящены сравнению влияния односторонней или двусторонней коррекции варикоцеле на параметры спермограммы (концентрация, подвижность, морфология), однако их данные являются противоречивыми, поэтому, на основании имеющейся доказательной базы, АУА и АОРМ рекомендуют коррекцию варикоцеле только у бесплодных мужчин с клиническим варикоцеле.

1.3.2. Степень варикоцеле

Имеются несколько ранних исследований, которые показали отсутствие никакой связи между степенью варикоцеле и степенью улучшения параметров спермы после варикоцелэктомии (Dubin et al., 1970; Marks et al., 1986), однако, по данным более свежих исследований связь между степенью варикоцеле и выраженностью улучшения качества спермы имеется. Новые данные Palmisano et al. et al. (Palmisano et al., 2019) полученные по результатам исследования 228 пациентов подтвердили значимую положительную взаимосвязь между степенью варикоцеле и выраженностью изменений в параметрах спермограммы после варикоцелэктомии. Steckel et al. (Steckel, 1993) разделили на группы 86 мужчин в соответствии с выраженностью варикоцеле. В предоперационном периоде у мужчин с варикоцеле III степени концентрация сперматозоидов и число подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧПСЭ) было меньше по сравнению с мужчинами с варикоцеле I и II степени. После варикоцелэктомии, сравнительный анализ изменения ЧПСЭ среди групп выявил, что у мужчин с варикоцеле III степени улучшение было более выраженным (128%), чем у мужчин с варикоцеле I (27%) или II (21%) степени. Коррекция большого варикоцеле привело к более значимому улучшению параметров спермы, чем коррекция маленького и среднего размеров варикоцеле (Steckel et al., 1993). Аналогичное исследование показало, что у пациентов с варикоцеле III степени наблюдалось более значительное улучшение концентрации сперматозоидов по сравнению с пациентами с I или

II степенями варикоцеле (Samplaski et al., 2014; Takahara et al., 1996) опубликовали номограммы ожидаемых изменений параметров спермы после варикоцелэктомии. Авторы обнаружили, что степень варикоцеле влияла на все параметры эякулята после варикоцелэктомии (ЧПСЭ, концентрация сперматозоидов, подвижность и морфология), при этом улучшения параметров спермы напрямую были связаны со степенью варикоцеле. Также по результатам недавнего систематического обзора, проведенного D. Asafu-Adjei et al. et al. (Asafu-Adjei et al., 2020), авторы приходят к выводу, что степень варикоцеле имеет непосредственное влияние на эффективность варикоцелэктомии. Однако, учитывая тот факт, что в обзор были включены гетерогенные по своей природе исследования, обоснованность данного заключения может быть сомнительной.

1.3.3. Исходные параметры спермограммы

Многочисленные недавние исследования указывают на прочную связь между параметрами спермограммы до и после варикоцелэктомии (Madhusoodanan et al., 2020; Samplaski et al., 2017). Это утверждение кажется логичным, поскольку считается, что у человека с более высоким исходным ЧПСЭ в послеоперационном периоде также будет наблюдаться более значимое улучшение этого показателя. В своих номограммах Samplaski et al. (Samplaski et al., 2014) обнаружили, что как концентрация сперматозоидов после варикоцелэктомии, так и ЧПСЭ положительно коррелировали с исходной концентрацией сперматозоидов. Схожие результаты были получены в другом ретроспективном исследовании, в котором было установлено, что у мужчин с исходным ЧПСЭ $\geq 5 \times 10^6$ /мл наблюдалось более значимое улучшение в параметрах спермограммы после варикоцелэктомии, чем у мужчин с исходным ЧПСЭ $< 5 \times 10^6$ (Matkov et al., 2001). Также по данным мета-анализа Wang et al. (Wang et al., 2019) уровень исходного ЧПСЭ влияет на значимость изменений послеоперационных параметров эякулята и частоту естественных беременностей, т.е. у мужчин с исходно высоким ЧПСЭ

улучшение данного параметра было значимым [49,68 млн (95% ДИ: 38.74–60.62, $p < 0.0001$)]. Частота беременностей составила: в группе ЧПСЭ >20 млн 55,4%, в группе ЧПСЭ 5–20 млн 45,4% и в группе ЧПСЭ <5 млн 26,3%, а также в группе ЧПСЭ <1,5 млн всего лишь 16,0%. Однако, в недавнем РКИ Almekaty et al. (Almekaty et al., 2019), посвященным сравнительной оценке эффективности артериосберегающей техники против артериолигирующей методики микрохирургической коррекции варикоцеле у 303 пациентах было выявлено, что ЧПСЭ не является независимым предиктором улучшения параметров спермограммы после варикоцелэктомии. В настоящее время отсутствуют исследования, демонстрирующие отрицательную корреляцию между параметрами спермограммы до и после коррекции.

1.3.4. Репродуктивные гормоны

Есть несколько исследований, оценивающих уровень репродуктивных гормонов в крови как прогностический фактор улучшения качества спермы после варикоцелэктомии. Многие из существующих исследований продемонстрировали противоречивые результаты. В недавнем ретроспективном исследовании Madhusoodanan et al. (Madhusoodanan et al., 2020) указали, что низкий исходный уровень ФСГ в крови (ОШ 0.82; 95% ДИ 0.68–0.98; $p=0.028$) является независимым предиктором значимого улучшения параметров спермограммы у субфертильных мужчин после коррекции варикоцеле. Cantoro et al. (Cantoro et al., 2015) указали на прогностическую ценность репродуктивных гормонов для прогнозирования улучшений параметров спермы после варикоцелэктомии. При множественном регрессионном анализе только процентное изменение ФСГ (положительная корреляция) и возраст мужчины > 25 лет (отрицательная корреляция) оказались независимыми предикторами улучшения в характеристиках спермы. Kondo et al. (Kondo et al., 2009) в своем исследовании проанализировали предоперационные клиничко-лабораторных характеристики, включая гормоны. Они обнаружили в результате проведенного логистического регрессионного анализа, что низкий исходный

уровень ФСГ и высокий уровень тестостерона в крови были предикторами улучшения концентрации сперматозоидов после варикоцелэктомии. Мужчины без улучшения показателей спермы имели средний уровень ФСГ и тестостерона в крови 33,8 мМЕ/мл и 4,5 нг/мл соответственно. У мужчин, которых наблюдалось улучшение параметров спермы средний уровень ФСГ и тестостерона составили 10,7 мМЕ /мл ($p = 0,008$) и 6,24 нг/мл ($p = 0,04$) соответственно. Аналогично, Chen et al. (Chen et al., 2014; Chen et al., 2011) обнаружили, что среди прочих факторов низкий уровень сывороточного ФСГ ($<11,3$ мМЕ/ мл) прогнозировал улучшение параметров спермы после варикоцелэктомии. Также в раннем исследовании Marks et al. (Marks et al., 1986) показали, что исходный уровень ФСГ <300 нг/мл являлся предиктором наступления беременности после варикоцелэктомии. Кроме того, более низкий базовый уровень ФСГ, который являлся прогностическим фактором значимого улучшения параметров спермы при повторной варикоцелэктомии у бесплодных пациентов с рецидивирующим варикоцеле, составил 14,4 мМЕ/мл, в то время как у мужчин без улучшения составил 18,7 мМЕ/л ($P = 0,04$). Исследование Kondo et al. et al. (Kondo et al., 2009) впервые выявило высокую базовую концентрацию тестостерона в качестве прогностического фактора улучшения параметров спермограммы после варикоцелэктомии.

Также имеются несколько исследований отрицающих прогностическую роль репродуктивных гормонов. Результаты некоторых исследований указали что тестостерон не является прогностическим фактором для улучшения параметров спермы после коррекции варикоцеле (Chen et al., 2011; Ishikawa, 2004). В недавнем ретроспективном исследовании Kimura et al. (Kimura et al., 2017) показали, что ни ФСГ (ОШ 0.94; 95% ДИ 0.83–1.06; $p=0.3$) с ЛГ (ОШ 1.05; 95% ДИ 0.79–1.39; $p=0.76$), и ни тестостерон (ОШ 1.0; 95% ДИ 0.99–1.0; $p=0.29$) не имеют прогностической роли в улучшении послеоперационного ЧПСЭ.

1.3.5. Возраст мужчины

Существует несколько противоречивых исследований, изучавших влияние возраста мужчины на эффективность коррекции варикоцеле. В недавнем исследовании Palmisano et al. (Palmisano et al., 2019) выявлено, что возраст мужчины является фактором, значимо влияющим на улучшение параметров спермы после варикоцелэктомии. Также, в другом исследовании, посвященном изучению влияния возраста на улучшение качества спермы после лечения варикоцеле, было установлено, что возраст имеет обратную связь с улучшением параметров спермограммы (Hassanzadeh-Nokashty et al., 2011). У мужчин в возрасте до 25 лет продемонстрировано наибольшее увеличение ЧПСЭ, подвижности и морфологии после варикоцелэктомии, а также обнаружена значимая негативная корреляция между возрастом и улучшением ЧПСЭ, подвижности и морфологии сперматозоидов. Н. Huang et al. (Huang, 2014) по результатам многофакторной логистической регрессии установили, что возраст мужчины (ОШ 0.56, 95% ДИ: 0,41–0,76) имел значимую отрицательную связь с вероятностью улучшения параметров спермы после варикоцелэктомии. И наоборот, в недавнем V. Madhusoodanan et al. et al. (Madhusoodanan et al., 2020) было продемонстрировано, что возраст пациента (на период операции) не был связан с улучшением качества эякулята после варикоцелэктомии ($r=-0.164$; $p=0.189$). Также, по данным других исследований не доказана взаимосвязь между возрастом и улучшением параметров спермограммы семенными исходами после восстановления варикоцеле (Ishikawa, 2005; Reşorlu, 2010). В большом исследовании более чем 350 мужчин с варикоцеле M. Samplaski et al. et al. (Samplaski et al., 2014) обнаружили, что зрелый возраст был связан с меньшим улучшением подвижности и морфологии сперматозоидов, но не был связан с улучшением концентрации сперматозоидов или ЧПСЭ. В данном исследовании возраст пациентов варьировал от 23 до 62 лет (в среднем 35,8). По результатам многофакторной линейной регрессии возраст имел значимую связь с подвижностью ($p = 0,0289$) и морфологией сперматозоидов ($p = 0,0386$).

1.3.6. Объем яичка

Хорошо известно, что, объем яичка обычно коррелирует с фертильным потенциалом мужчины. Недавний мета-анализ 14 исследований, включающий 1475 пациентов, выявил явное преимущество хирургической коррекции варикоцеле над наблюдением в уменьшении гипотрофии яичек у детей и подростков с варикоцеле, у которых наблюдалась разница в объеме яичка $\geq 10\%$ (Li et al., 2012a). Однако, связь между объемом яичка и улучшением в спермограмме или частоте беременностей после варикоцелэктомии не до конца ясна. По результатам недавнего РКИ К. Almekaty et al. (Almekaty et al., 2019) установлено, что объем яичка имеет значимую связь с вероятностью наступления беременности после коррекции варикоцеле. Другие исследования также показали, что прогностические факторы успешной (определяемой как улучшение параметров спермы) варикоцелэктомии у бесплодных пациентов включают объем яичка $> 29,6$ мл (Chen et al., 2011). Кроме того, при исследовании результатов повторной варикоцелэктомии объем яичка $> 29,6$ мл был одним из факторов, который предсказывал улучшение показателей спермограммы (Chen et al., 2014). И, наоборот, несколько исследований указали на отсутствие какой-либо связи между объемом яичка и результатами варикоцелэктомии у бесплодных мужчин (Abdel-Meguid et al., 2011; Kiuchi et al., 2005).

1.3.7. Индекс массы тела

Имеется очень мало данных, посвященных изучению корреляции ИМТ с улучшением параметров спермы после варикоцелэктомии. По результатам исследования 35 мужчин S. Chen et al. (Chen et al., 2011) установили, что ИМТ не является прогностическим фактором каких-либо изменений параметров спермы после микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии. Также по данным других недавних исследований ИМТ не оказывает значимого влияния на улучшение качества эякулята и частоту беременности после варикоцелэктомии (Harnisch et al., 2014; Zhang et al., 2017).

1.3.8. Параметры УЗ доплерографии сосудов яичка

Концепция корреляции диаметра вен с улучшением параметров спермограммы после варикоцелэктомии, является логичной концепцией и соответствует идее о том, что предоперационная клиническая степень варикоцеле коррелирует с улучшениями параметров эякулята после хирургической коррекции варикоцеле. По данным D. Mehraban et al. (Mehraban et al., 2012) диаметр яичковой вены $>2,5$ мм и выраженный рефлюкс (доходящий до нижнего полюса яичка) являются надёжными маркерами улучшения параметров спермограммы у бесплодных мужчин с варикоцеле. Недавнее исследование M. Goren et al. (Goren et al., 2016) показало, что продолжительность венозного рефлюкса $\leq 4,5$ сек является значимым прогностическим фактором успешного исхода коррекции варикоцеле.

По данным других авторов диаметр вен семенного канатика не имеют никакого значения для улучшения показателей спермограммы. К примеру, A. Shindel et al. (Shindel et al., 2007) исследовали 42 мужчин, которым была проведена левосторонняя микрохирургическая субингвинальная варикоцелэктомия. На основании предоперационного УЗИ вены семенного канатика в соответствии с их диаметром были разделены на: маленькие ($<1,0$ мм), средние (1,0–3,9 мм) и большие ($> 4,0$ мм). Авторы не обнаружили четкой корреляции между размером лигированных вен (по отдельности и в совокупности) и улучшением качества спермы.

1.3.9. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (ИФДНК)

Во многих работах указывается, что успешность коррекции варикоцеле коррелирует с улучшением ИФДНК сперматозоидов (Baker et al., 2013; Li et al., 2012b). В недавних проспективных контролируемых исследованиях было подтверждено значимая предикативная роль исходной ИФДНК сперматозоидов для улучшения показателей спермы после коррекции варикоцеле (Abdelbaki et al., 2017; Ni et al., 2016). Также в одном ретроспективном исследовании было показано, что после варикоцелэктомии наблюдается улучшение концентрации сперматозоидов, ЧПСЭ, общего

количества нормальных сперматозоидов и ИФДНК (от 42,6% до 20,5%). Более высокий исходный ИФДНК был связан с большим уменьшением послеоперационного ИФДНК и лучшим исходом коррекции варикоцеле (Kadioglu et al., 2014). Хотя эти данные и убедительные, необходимы дополнительные исследования в данной области.

1.3.10. Другие факторы

По данным некоторых авторов предоперационная гистопатология яичек может считаться прогностическим фактором улучшения показателей спермы после варикоцелэктомии. К примеру, Weedin et al. (Weedin et al., 2010) провели мета-анализ с общей выборкой из 233 мужчин с необструктивной азооспермией, по данным которого они обнаружили, что вероятность появления сперматозоидов в эякуляте или наступление естественной беременности была выше у мужчин с задержкой созревания (42,1%) или гипосперматогенезом (54,5%), по сравнению с мужчинами с синдромом «только клеток Сертоли» (11,3%). У группы мужчин с задержкой созревания вероятность успеха была выше (с наличием сперматозоидов в эякуляте или естественной беременности) (45,8%) у мужчин с поздней задержкой созревания, чем у мужчин с ранней задержкой созревания (0%). Другие авторы изучали уровни оксида нитрата в исходной сперме и обнаружили, что они не являются предикторами улучшения послеоперационных параметров спермограммы (Li et al., 2012b).

По данным В.А. Божедомова и соавт. (Bozhedomov et al., 2014) наличие АСАТ в сперме мужчины является предиктором низкой эффективности коррекции варикоцеле в плане улучшения качества эякулята. Хотя, по результатам некоторых исследований данное утверждение может быть подвергнуто сомнению (Al-Adl, 2014).

1.3.11. Варикоцелэктомия и предикторы наступления беременности

Хотя параметры спермограммы, безусловно, и играют важную роль в фертильности, бесплодные пары больше всего заинтересованы в наступлении беременности и рождении ребенка. По результатам проведенного РКИ

M.Ghanaie et al. (Ghanaie et al., 2012) авторы пришли к выводу, что возраст женщины (ОШ 0.84, 95% ДИ 0.63-0.92, $p=0.002$) является значимым фактором, непосредственно влияющим на вероятность рождения ребенка. Также по данным других РКИ возраст женщины имел прогностическую ценность в предсказывании вероятности наступления беременности после коррекции варикоцеле (Dohle et al., 2010; Nieschlag et al., 1998). A. Zini et al. (Zini et al., 2008) в своём ретроспективном исследовании 159 бесплодных пар изучили частоту естественных беременностей и посредством ВРТ у пар, где мужчины перенесли варикоцелэктомию. Средний период наблюдения составил 30 месяцев, с диапазоном 12–44 месяцев. Более высокая частота естественных беременностей наблюдалась в парах, у которых исходная концентрация сперматозоидов у мужчины составляла $\geq 5 \times 10^6$ /мл, по сравнению с теми, у которых концентрация была $< 5 \times 10^6$ /мл, (61% [73/119] против 8% [3/40], соответственно), $p < 0,01$), предполагая тем самым, что у мужчин, перенесших коррекцию варикоцеле, исходная концентрация сперматозоидов была независимым предиктором исхода варикоцелэктомии. В последующем исследовании 610 бесплодных пар эта же группа исследователей изучила клинические характеристики, показатели беременности и исходы применения ВРТ в группах мужчин, которым проводилась варикоцелэктомия по поводу клинического варикоцеле, и которым никакого лечения не проводилось. Средний период наблюдения (по беременности) для всей группы составил 38 месяцев с диапазоном 12–90 месяцев. Авторы не обнаружили различий в частоте естественной беременности (39% для группы варикоцелэктомии и 32% для группы наблюдения) и общей частоте беременности (естественной и посредством ВРТ) (53% для группы варикоцелэктомии и 56% для группы наблюдения) у мужчин, перенесших варикоцелэктомию, по сравнению с мужчинами из группы наблюдения. Факторами, коррелирующими с частотой естественной беременностью при многофакторном анализе, были подвижность сперматозоидов и длительность бесплодия, в то время как факторами, влияющими на беременность после ВРТ, были предшествующая

успешная естественная беременность в анамнезе, продолжительность бесплодия и возраст женщины (Zini et al., 2008). Также в исследовании Marks et al. (Marks et al., 1986) было обнаружено, что исходное число сперматозоидов $>50 \times 10^6$ в эякуляте явилось предиктором наступления беременности после хирургической коррекции варикоцеле. Схожие результаты были получены в другом ретроспективном исследовании, в котором показано, что мужчины с олигоастенозооспермией легкой и средней степени тяжести (ЧПСЭ $\geq 5 \times 10^6$ /мл) имели значимо лучшие изменения в спермограмме после варикоцелэктомии, а также у мужчин, у которых в послеоперационном периоде ЧПСЭ было $\geq 20 \times 10^6$ /мл, имелось больше шансов достичь зачатия естественным путем или посредством ВРТ (Matkov et al., 2001). Также, в исследовании 242 бесплодных мужчин с клиническим варикоцеле, перенесших ИКСИ, из которых 80 перенесли варикоцелэктомию до ИКСИ, имело место улучшение ЧПСЭ ($6,7 \times 10^6$ против $15,4 \times 10^6$) и снижение индекса дефектности сперматозоидов (2,2 против 1,9) именно у мужчин, перенесших варикоцелэктомию. Частота беременности (60,0% против 45,0%) и частота рождения ребенка (46,2% против 31,4%) после ИКСИ были выше у мужчин, перенесших коррекцию варикоцеле, по сравнению с мужчинами контрольной группы (Esteves et al., 2010). В другом исследовании S. Cayan et al. (Çayan et al., 2002) бесплодные пары были классифицированы на основе наличия у мужчины клинического варикоцеле и по общему числу сперматозоидов. В 1-ю группу включены больные с тяжелой олигозооспермией ($1-5 \times 10^6$ сперматозоидов), которые считались кандидатами на ИКСИ, во 2-ю с умеренной олигозооспермией ($5-20 \times 10^6$ сперматозоидов), которые рассматривались как кандидаты на ВМИ, и в 3-ю группы включены пары с нормозооспермией ($> 20 \times 10^6$ сперматозоидов), у которых вероятность естественной беременности считалась высокой. Авторы обнаружили, что увеличение общего количества сперматозоидов более чем на 50% наблюдалось у 50% пациентов. Частота естественной беременности достигла 36,6% после варикоцелэктомии со средним сроком до зачатия 7 месяцев

(диапазон 1–19 мес.). При этом, если исходные параметры спермы у больных были на уровне тяжелой олигозооспермии, то у 31% из них произошло улучшение спермы до уровня возможности выполнения ВМИ или наступления естественной беременности; при умеренной олигозооспермии у 42% качество спермы улучшилось до уровня нормозооспермии. Кроме того, в другом исследовании 547 пар указывается, что частота естественных беременностей в парах, где мужчина перенес варикоцелэктомию, отрицательно коррелировал с продолжительностью бесплодия (0–3 года, 3–6 лет, 6–9 лет и > 9 лет) (O'Brien, 2004). После варикоцелэктомии у пар с продолжительностью бесплодия 0–3 года естественная беременность наблюдалась у 43,9%, от 3–6 лет у 38,6% и от 6–9 лет естественная беременность наблюдалась у 38,3% и у пар с длительностью бесплодия более 9 лет беременность наблюдалась у 31,7%. Также, по данным других авторов длительный анамнез бесплодия имеет значимую связь с частотой беременностей после варикоцелэктомии (Al-Ghazo et al., 2011; Giagulli et al., 2011), при этом по данным V. Giagulli et al. (Giagulli et al., 2011) эта связь может быть положительной, т.е. чем длительнее период бесплодия, тем лучше результаты лечения варикоцеле.

Наконец, существуют несколько исследований, доказывающих отсутствие какой-либо значимой взаимосвязи между возрастом женщины и частотой беременности в парах, где мужчина перенес варикоцелэктомию. К примеру, в недавнем исследовании J. Zhang et al. (Zhang et al., 2017) было показано, что возраст женщины не является независимым предиктором наступления беременности после коррекции варикоцеле (ОШ 0.284, 95% ДИ 0.071–6.048, $p=0.111$). Также, в другом исследовании 204 бесплодных пар в которых возраст женщины был ≥ 35 лет, было обнаружено, что у пар, где мужчина перенес варикоцелэктомию были одинаковые показатели беременности (частота естественных беременностей 35% и общая частота беременностей 41%) по сравнению с парами, где мужчине не проводилась коррекция варикоцеле (частота естественных беременностей 25% и общая

частота беременностей 41%) (O'Brien et al., 2004). Авторы, тем самым, сделали вывод, что выполнение варикоцелэктомии является допустимой в парах, где возраст женщины ≥ 35 лет.

1.4. Систематизация предикторов эффективности оперативного лечения варикоцеле у мужчин из бесплодных пар по клинической значимости.

Для объективной оценки клинической значимости и доказательности цитируемых исследований и, следовательно, изучаемых прогностических критериев, мы решили оценивать исследования в баллах, в соответствии с рекомендациями Оксфордского центра доказательной медицины (Philips et al., 2021). Поскольку традиционно оценка качества знаний основана на парадигме, что чем больше балл, тем лучше, мы модифицировали шкалу оценки достоверности исследований, как это отражено в таблице 2: чем больше балл, тем выше с позиций доказательной медицины клиническое значение данного исследования¹.

Клиническая значимость каждого учитываемого предиктора оценивалась по набранным баллам (табл. 3). Если авторы исследования считали, что фактор влияет на результаты варикоцелэктомии, работа получала балл со знаком «+», если не влияет - «-». Например, (табл.3), итоговый балл предиктора «Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов» получился равен 10: в 5 исследованиях (2 проспективных контролируемых исследования по 3 балла, 2 проспективных исследований по 2 балла, 1 ретроспективное исследование 1 балл) прогностическая значимость данного предиктора подтверждается, тогда как в 1 ретроспективном исследовании отвергается, т.е. $(2 \times 3 + 2 \times 2 + 1) - 1 = 10$ баллов.

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

Полученные результаты количественного влияния фактора представлены в табл. 4. В соответствии с полученными баллами мы разделили предикторы на следующие группы по их клинической значимости (табл. 4):

I – предикторы высокого уровня клинической значимости (≥ 10 баллов).

II – предикторы среднего уровня клинической значимости (5-9 баллов).

III – предикторы низкого уровня клинической значимости (< 5 баллов).

Таблица 2

Уровни доказательности*

Уровень	Тип данных	Присваиваемый балл
1a	Доказательства получены в результате метаанализа рандомизированных исследований	5**
1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования (РКИ)	4
2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования	3
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа	2
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных не экспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев***	1
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте уважаемых авторов	0**

* С изменениями из (Philips et al., 2021).

** обзоры и мета-анализы в наш анализ не включены.

*** в данную группу мы также включили ретроспективные исследования.

Таблица 3

Предикторы эффективности коррекции варикоцеле для восстановления фертильности

Исследуемые предикторы	Исследования, подтверждающие значимость предиктора	Балл	Исследования, опровергающие значимость предиктора	Балл
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ				
Степень и сторона варикоцеле	(Machen et al., 2020)	2	(Ren et al., 2020)	1
	(Palmisano et al., 2019)	2	(Bolat et al., 2019)	2
	(Sun et al., 2018)	4	(Almekaty et al., 2019)*	4
	(Alshehri et al., 2015)	1	(Çayan et al., 2017)	2
	(Shabana et al., 2015)	2	(Öğreden et al., 2017)	2
	(Harnisch et al., 2014)	1	(Kimura et al., 2017)	1
	(Kadioglu et al., 2014)	1	(Zhang et al., 2017)	2
	(Samplaski et al., 2014)	2	(Wang et al., 2015)	2
	(Bozhedomov et al., 2014)	1	(Peng et al., 2015)	1
	(Baazeem et al., 2009)	1	(Awati et al., 2014)	2
	(Elbendary et al., 2009)	2	(Enatsu et al., 2014)	2
	(Libman et al., 2006)	1	(Huang et al., 2014)	1
	(Kiuchi et al., 2005)	1	(Baker et al., 2013)	1
	(Pasqualotto et al., 2005)	2	(Giagulli et al., 2011)	3
	(Scherr et al., 1999)	2	(Chen et al., 2011)	2
	(Takahara et al., 1996)	2	(Zheng et al., 2009)	2
	(Steckel et al., 1993)	2	(Kondo et al., 2009)	1
			(Shindel et al., 2007)	3
			(Ishikawa et al., 2005)	1
			(Fujisawa et al., 2003)	2
			(Yoshida et al., 2000)	2
			(Milathianakis et al., 2000)*	4
			(Pierik et al., 1998)	1
		(Nieschlag et al., 1998)*	4	
		(Grasso et al., 1995)	2	
		(Marks et al., 1986)	3	
		(Okuyama et al., 1980)	2	
Возраст мужчины	(Palmisano et al., 2019)	2	(Ren et al., 2020)	1
	(Kimura et al., 2017)	1	(Madhusoodanan et al., 2020)	1
	(Cantoro et al., 2015)	2	(Almekaty et al., 2019)*	4
	(Samplaski et al., 2014)	2	(Çayan et al., 2017)	2

	(Huang et al., 2014)	1	(Zhang et al., 2017)	2
	(Ghanaie et al., 2012)*	4	(Yazdani et al., 2015)	2
	(Hassanzadeh-Nokashty et al., 2011)	2	(Peng et al., 2015)	1
	(Milathianakis et al., 2000)*	4	(Harnisch et al., 2014)	1
			(Ollandini et al. 2014)	1
			(Awati et al., 2014)	2
			(Enatsu et al., 2014)	2
			(Baker et al., 2013)	1
			(Giagulli et al., 2011)	3
			(Chen et al., 2011)	2
			(Hsiao et al., 2011)	1
			(Reşorlu et al., 2010)	1
			(Kondo et al., 2009)	1
			(Zini et al., 2008)**	2
			(Ishikawa et al., 2005)	1
			(Yoshida et al., 2000)	2
			(Pierik et al., 1998)	1
			(Marks et al., 1986)	3
			(Okuyama et al., 1980)	2
Возраст супруги (партнёрши)	(Ghanaie et al., 2012)*	4	(Zhang et al., 2017)	2
	(Dohle et al., 2010)*	4	(Harnisch et al., 2014)	1
	(Nieschlag et al., 1998)*	4	(Baker et al., 2013)	1
			(Giagulli et al., 2011)	3
			(Zini et al., 2008)**	2
			(O'Brien et al., 2004)	3
Длительность бесплодия	(Ren et al., 2020)	1	(Zhang et al., 2017)	2
	(Giagulli et al., 2011)	3	(Peng et al., 2015)	1
	(Al-Ghazo et al., 2011)	1	(Awati et al., 2014)	2
	(Dohle et al., 2010)*	4	(Harnisch et al., 2014)	1
	(Zorba et al., 2009)	1	(Zini et al., 2008)**	2
			(Yoshida et al., 2000)	2
			(Pierik et al., 1998)	1
Объем яичек	(Almekaty et al., 2019)*	4	(Ren et al., 2020)	1
	(Ates et al., 2019)	1	(Madhusoodanan et al., 2020)	1
	(Alshehri et al., 2015)	1	(Zhang et al., 2017)	2
	(Chen et al., 2014)	2	(Cantoro et al., 2015)	2
	(Al-Adl et al., 2014)	2	(Awati et al., 2014)	2
	(Chen et al., 2011)	2	(Enatsu et al., 2014)	2
	(Yoshida et al., 2000)	2	(Huang et al., 2014)	1
	(Pierik et al., 1998)	1	(Baker et al., 2013)	1

	(Marks et al., 1986)	3	(Kondo et al., 2009)	1
	(Okuyama et al., 1980)	2	(Kiuchi et al., 2005)	1
Индекс массы тела (ИМТ)			(Ren et al., 2020)	1
			(Zhang et al., 2017)	2
			(Cantoro et al., 2015)	2
			(Harnisch et al., 2014)	1
			(Chen et al., 2014)	2
			(Baker et al., 2013)	1
			(Chen et al., 2011)	2
			(Kiuchi et al., 2005)	1
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ				
Исходные параметры эякулята (концентрация, подвижность и общее количество подвижных сперматозоидов)	(Ren et al., 2020)	1	(Kimura et al., 2017)	1
	(Madhusoodanan et al., 2020)	1	(Awati et al., 2014)	2
	(Samplaski et al., 2017)	1	(Baker et al., 2013)	1
	(Zhang et al., 2017)	2	(Chen et al., 2011)	2
	(Peng et al., 2015)	1	(Kondo et al., 2009)	1
	(Shabana et al., 2015)	2	(Yoshida et al., 2000)	2
	(Samplaski et al., 2014)	2	(Pierik et al., 1998)	1
	(Enatsu et al., 2014)	2	(Nieschlag et al., 1998)*	4
	(Huang et al., 2014)	1		
	(Smit, 2013)	2		
	(Ghanaie et al., 2012)*	4		
	(Giagulli et al., 2011)	3		
	(Al-Ghazo et al., 2011)	1		
	(Dohle et al., 2010)*	4		
	(Zini et al., 2008)**	2		
	(Kiuchi et al., 2005)	1		
	(Çayan et al., 2002)	2		
	(Matkov et al., 2001)	1		
	(Kamal et al., 2001)	1		
	(Marks et al., 1986)	3		
Уровень половых гормонов в крови (ФСГ, ЛГ, тестостерон)	(Ok et al., 2020)	1	(Kimura et al., 2017)	1
	(Madhusoodanan et al., 2020)	1	(Harnisch et al., 2014)	1
	(Zhang et al., 2017)	2	(Enatsu et al., 2014)	2
	(Cantoro et al., 2015)	2	(Baker et al., 2013)	1
	(Shabana et al., 2015)	2	(Li et al., 2012a)	3
	(Al-Adl et al., 2014)	2	(Ishikawa et al., 2005)	1
	(Chen et al., 2014)	2	(Nieschlag et al., 1998)*	4
	(Awati et al., 2014)	2		
	(Chen et al., 2011)	2		
	(Kondo et al., 2009)	1		

	(Kiuchi et al., 2005)	1		
	(Yoshida et al., 2000)	2		
	(Marks et al., 1986)	3		
Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов	(Abdelbaki et al., 2017)	2	(Baker et al., 2013)	1
	(Ni et al., 2016)	3		
	(Kadioglu et al., 2014)	1		
	(Smit et al., 2013)	2		
	(Li et al., 2012a)	3		
Уровень ингибина В в крови	(Dadfar et al., 2010)	2	(Fujisawa et al., 2001)	2
	(Ozden et al., 2008)	2		
Наличие АСАТ в эякуляте	(Bozhedomov et al., 2014)	1	(Al-Adl et al., 2014)	2
			(Pierik et al., 1998)	1
Параметры гемограммы	(Erdogan et al., 2021)	1		
	(Ates et al., 2019)	1		
	(Ghanem et al., 2020)	3		
Параметры УЗ доплерографии сосудов яичка	(Goren et al., 2016)	2	(Ren et al., 2020)	1
	(Alshehri et al., 2015)	1	(Cantoro et al., 2015)	2
	(Chen et al., 2014)	2	(Pierik et al., 1998)	1
	(Al-Adl et al., 2014)	2		
	(Mehraban et al., 2012)	2		
	(Hussein et al., 2006)	2		
	(Ortapamuk et al., 2005)	2		
	(Takahara et al., 1996)	2		

*- РКИ приведены жирным шрифтом.

** - данное ретроспективное исследование отнесено к проспективному с учетом большой выборки пациентов (n=581) и наличия группы контроля (n=226).

Классификация изучаемых предикторов с набранными ими баллами

Группы	Предикторы	Общий балл
I-группа: <i>Предикторы высокого уровня клинической значимости</i>	Исходные параметры эякулята (концентрация, подвижность и общее количество подвижных сперматозоидов)	23
	Параметры УЗ доплерографии сосудов яичка	11
	Уровень фрагментации ДНК	10
	Уровень половых гормонов в крови (ФСГ, ЛГ, тестостерон)	10
II-группа: <i>Предикторы среднего уровня клинической значимости</i>	Объем яичек	6
	Параметры гемограммы	5
III-группа: <i>Предикторы низкого уровня клинической значимости</i>	Уровень ингибина В в крови	2
	Возраст супруги	0
	Длительность бесплодия	-1
	Наличие АСАТ в эякуляте	-2
	Индекс массы тела (ИМТ)	-12
	Возраст мужчины	-21
Степень и сторона варикоцеле	-23	

Заключение

Исходные показатели качества эякулята, параметры УЗД сосудов яичка, фрагментация ДНК сперматозоидов, уровень половых гормонов в крови могут считаться значимыми факторами, влияющими на успешность коррекции варикоцеле, будь то лигирующие операции или эндоваскулярные.

Степень влияния остальных параметров, таких как объем яичек, степень варикоцеле, возраст мужчины и его супруги, и др. остается спорным в виду противоречивости имеющихся данных.

В связи с этим возникает необходимость в дальнейшем изучении данной проблемы в контексте изучения факторов (предикторов) влияющих на эффективность варикоцелэктомии и разработки простых и надежных (для применения в повседневной практике) прогностических моделей для прогнозирования возможных исходов коррекции варикоцеле у конкретных больных.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследований и клинических наблюдений

Данное исследование является многоцентровым, ретроспективным и проспективным.

Критериями включения в исследование явились мужчины:

в возрасте от 20 до 55 лет с варикоцеле I-III ст., подтвержденным по результатам пальпации, 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 согласно Руководству 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.

Критериями исключения из исследования явились:

- азооспермия;
- нормозооспермия (по ВОЗ-2010);
- инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы;
- повышение уровня антиспермальных антител (АСАТ);
- повышение уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ, пролактин);
- гипогонадотропный гипогонадизм;

- крипторхизм, инфекционный паротит, орхит и травмы яичек в анамнезе;
- наличие других выявленных причин бесплодия, генетические изменения (нарушения кариотипа, чувствительности андрогеновых рецепторов, наличие AZF-фактора, гена муковисцидоза);
- выраженная сексуальная дисфункция (эректильная дисфункция, преждевременная эякуляция, задержка эякуляции и др., не позволяющие осуществить адекватный половой акт);
- эндогенные психические заболевания;
- наличие женских факторов бесплодия (непроходимость труб, овариальная дисфункция, хронические воспалительные, спаечные процессы в малом тазу и др.);
- отказ от участия в исследовании.

Поиск и анализ клиничко-лабораторных предикторов успешности варикоцелэктомии проводили по данным обследования 149 мужчин с клиническим варикоцеле из бесплодных пар, обратившиеся в период 2016-2021 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 доступом по стандартному протоколу (см. ниже)².

Основная часть исследования включало следующие этапы:

I. 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

² Варикоцелэктомия в данной модификациях выполнялась докторами: Аббосовым Ш.А., Матюховым И. А., Дзитиевым В.К., Камаловым Д.М., Сорокиным Н.И., Шавахабовым Ш.Ш., Шомаруфовым А.Б.

направлением изменения (значимое увеличение, умеренное увеличение, отсутствие эффекта и уменьшение) послеоперационного ЧППСЭ.

II. 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 ($n=69$).

III. 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) терапии – мужчины, которые хотели избежать операции, и в течение не менее 3 месяцев принимали комплекс нутриентов-антиоксиданты (БАДы): или «Андродоз», или «БестФертил», или «Профертил», или «Ультрафертил» в рекомендованных производителем дозировках ($n=63$)

В) микрохирургической варикоцелэктомии субингвинальным минидоспутом ($n=86$)

Г) лапароскопической варикоцелэктомии ($n=36$)

Группы были сформированы на основе анализа электронных историй болезни пациентов, обратившихся в 2008-2019 гг. по поводу бесплодного брака в специализированные подразделения уроандрологического профиля нескольких клиник г. Москвы, где в этот период работали соавторы исследования: МНОЦ ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», ФГБУ «Поликлиника №3» УДП РФ, ФГБУ «Клиническая больница Росздрава», Урологическая клиника ЦКБ МПС (РЖД), НУЗ «Дорожная больница им Н.А.Семашко» (Москва, Россия).³

2.2. Методы обследования пациентов

2.2.1. Особенности сбора анамнеза заболевания, физикальное обследование

Беседа с больным начиналась с выявления жалоб, предъявляемых пациентом. Спектр жалоб включал в себя бесплодный брак в течение 12 месяцев и более, наличие болей (от незначительных до сильных) в мошонке, ослабление половой активности, психоэмоциональные стрессы, связанные с данной ситуацией и др. Часто для повторной беседы было необходимо, по возможности, присутствие и активное участие партнерши.

При выяснении анамнеза жизни уточнялись социальные, семейные и психологические аспекты развития пациента. Подробно анализировались анамнез по беременности (с уточнением исходов беременности) у предыдущих партнерш, перенесенные заболевания, травмы, оперативные вмешательства, воздействие неблагоприятных факторов труда и внешней среды, лучевой или химической нагрузки, выяснялось наличие лекарственной, алкогольной или наркотической зависимости, пристрастие к курению. Выяснялись все препараты и их дозы, получаемые в настоящее время по поводу сопутствующих заболеваний.

³ Варикоцелектомия в указанных модификациях выполнялась докторами: Александровой Л.М., Габля М.Ю., Ефремовым Е.А., Кадыровым З.А., Кухаркиным С.А.

Физикальное обследование не отличалось от общепринятой методики согласно критериям ВОЗ от 2000 и 2017 годов – осмотр по органам и системам, при этом оценивались развитость наружных половых органов, вторичных половых признаков, состояние органов мошонки, по показаниям проводилось пальцевое ректальное исследование с целью оценки состояния предстательной железы.

Наличие варикоцеле определялось пальпаторным методом, а также при помощи УЗ доплерографического исследования (при сомнительных результатах объективного осмотра) сосудов органов мошонки на основании классификации ВОЗ от 2000 года (субклиническое варикоцеле, клиническое варикоцеле – I, II, III степени) (Jequier et al., 2000). Пальпация органов мошонки выполнялась всем пациентам и являлась основным методом выявления и стадирования варикоцеле, а также других заболеваний органов мошонки (рис. 1).

Для вычисления индекса массы тела (ИМТ), мы использовали формулу Адольфа Кетле, в которой $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. В соответствии с рекомендациями ВОЗ разработана следующая интерпретация показателей ИМТ (табл. 1) (WHO, 1995).

Основные исходные и послеоперационные (через 3-6 месяцев) параметры эякулята (объем эякулята, концентрация сперматозоидов, % прогрессивно-подвижных форм, общая подвижность (в %), число прогрессивно-подвижных сперматозоидов в эякуляте) проанализированы в соответствии со стандартами ВОЗ от 2010 года (World Health Organization, 2010). Также нами изучена частота беременностей (естественных и посредством протоколов ВРТ, кроме ИКСИ) в исследуемых парах после варикоцелэктомии, наступившая в течение года после операции.



Рис. 1. Пальпация органов мошонки.

Таблица 5.

Интерпретация индекса массы тела (ВОЗ, 1993 г.)

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы
16—18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5—25	Норма
25—30	Избыточная масса тела (предожирение)
30—35	Ожирение первой степени
35—40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

2.2.2. Ультразвуковые методы исследования

Пациентам по показаниям (при сомнительных результатах физикального обследования, подозрении на другие патологии яичек) проводили ультразвуковое исследование яичек, придатков яичек, сосудов органов мошонки, сосудов полового члена. Во время исследования оценивали эхо-структуру предстательной железы, яичек и придатков яичек, определялся диаметр придатков, определялся объем яичек (суммарный), наличие

патологических образований. При визуализации структурных нарушений оценивали их точную локализацию, размеры, эхогенность, распространенность процесса. Ультразвуковое исследование было проведено всем больным на аппаратах «PHILIPS *Affiniti 30*» (Германия) и «PHILIPS *EPIQ 7*» (Германия) с приставкой для сканирования по серой шкале линейным датчиком VF 13-5 5-13 MHz (рис. 2). Эхография проводилась в положении больного лежа на спине и стоя (по показаниям) в продольной и поперечной плоскостях, по стандартной методике. CFM (ЦДК) режим использовался для оценки интенсивности кровотока по венам семенного канатика, гроздьевидного сплетения в клино-, ортостазе, при натуживании (проба Вальсальвы) (рис. 3).



Рис. 2. Аппараты для УЗИ Philips Affinity 30 и Philips EPIQ 7 (слева направо).

УЗ классификация варикоцеле проводилось на основании принятых классификаций Sarteschi (Sarteschi et al., 1993) и Dubin et al. (Dubin et al., 2018) (табл. 1, 2).

Таблица 6.

**Цветное доплеровское картирование (ЦДК): классификация
варикоцеле по Sarteschi (Sarteschi et al., 1993)**

СТЕПЕНЬ	ХАРАКТЕРИСТИКА
1	Рефлюкс в сосудах пахового канала определяется только при пробе Вальсальвы, в то время как варикозное расширение вен яичка не определяется при стандартном ультразвуковом исследовании.
2	Маленькие варикозно измененные вены с задней стороны яичка, которые продолжаютя до его верхнего полюса (<i>extremitas superior</i>). Их диаметр увеличивается, а венозный рефлюкс наблюдается над яичком только при пробе Вальсальвы.
3	Расширение сосудов в нижнем полюсе яичка в положении стоя; расширение не определяется в клиностазе. Рефлюкс наблюдается только при пробе Вальсальвы.
4	Сосуды расширены в положении лежа на спине; более значительная дилатация в положении стоя при пробе Вальсальвы. Часто наблюдается гипотрофия яичка.
5	Венозные эктазии видны в положении лежа на животе, и на спине. Рефлюкс наблюдается в покое, и не увеличивается при пробе Вальсальвы.

Таблица 7.

**Ультразвуковая классификация по L.Dubin et al.
усовершенствованная Di Bisceglie (Bisceglie ,Di, 2003)**

СТЕПЕНЬ	ХАРАКТЕРИСТИКА
0	Умеренный, транзиторный венозный рефлюкс при пробе Вальсальвы (физиологическое наблюдение).

1	Стойкий венозный рефлюкс, который исчезает до того как проба Вальсальвы завершена.
2	Стойкий венозный рефлюкс на протяжении пробы Вальсальвы.
3	Венозный рефлюкс наблюдается в покое и не меняется при пробе Вальсальвы

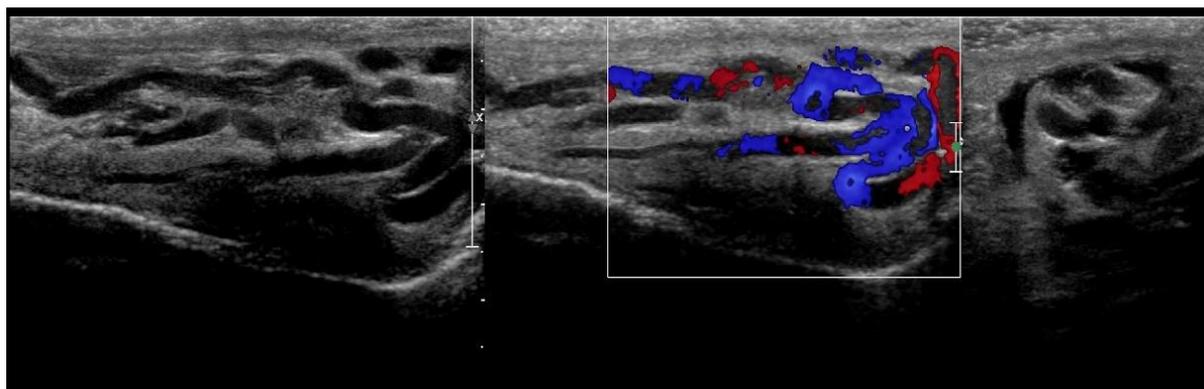


Рис. 3. Расширенные и извитые вены гроздевидного сплетения (варикоцеле). При варикоцеле кровоток в венах гроздевидного сплетения замедлен вплоть до стаза, антеградный и ретроградный потоки попеременно сменяются.

2.2.3. Лабораторные методы исследования

Спермограмма — первичный источник лабораторных данных и основа планирования дальнейшего обследования пациента с мужским бесплодием. Пациенты сдавали эякулят в специальном помещении рядом со специализированной андрологической лабораторией путем мастурбации с периодом воздержания в 2-7 суток. Проводилась оценка pH эякулята, объема, вязкости, время разжижения. Исследовали концентрацию сперматозоидов ($10^6/\text{мл}$), прогрессивную подвижность сперматозоидов, количество морфологически нормальных форм сперматозоидов, наличие лейкоцитов и бактерий в эякуляте, а также по показаниям: MAR-тест, фрагментацию ДНК сперматозоидов и др. функциональные показатели спермограммы. Объем эякулята измеряли мерным цилиндром. Консистенцию (вязкость) разжиженной пробы определяли путем пропускания семенной жидкости под слабым напором через инъекционную иглу (21 в; внутренний диаметр 0,8 мм).

Оценку параметров эякулята проводили при 400-кратном увеличении микроскопом Olympus CKX 41. MAR-тест проводили по показаниям (при повышенном уровне агглютинации сперматозоидов) для выявления антител к сперматозоидам. АСАТ определяли методом MAR (mixed agglutination reaction). Прямой MAR-тест проводили под микроскопом, смешав одну каплю (примерно 10 μ л в объеме) спермы с одной каплей латексных частиц, покрытых IgG, и одной каплей антисыворотки кролика против человеческого IgG (SpermMar Kit, FertiPro, Бельгия). Реакции исследовали по фазам. Контрастная микроскопия проводилась под увеличением 400х, процент подвижных сперматозоидов, несущих одну или несколько латексных частиц, определяли с помощью подсчета 100 подвижных сперматозоидов. Результаты исследовали через 2–3 мин и повторно через 10 мин после реакции.

Стандарт, который мы использовали для разделения больных на варикоцеле с нормоспермией и варикоцеле с патоспермией, представлен по стандарту ВОЗ от 2010 г.:

- Половое воздержание: 2-7 дней
- Объем эякулята: 1,5 мл и более.
- Цвет: серо-молочный
- Запах: специфический
- pH: 7,0 -8,0.
- Разжижение: до 60 минут
- Концентрация сперматозоидов: 15 млн/мл и более
- Общее количество сперматозоидов: 39 млн/мл и более
- Прогрессивная подвижность: 32 % и более
- Жизнеспособность: 58 % и более.
- Патологические формы: < 96% (тератозооспермия оценивалась по разным методикам, в связи с чем данный параметр не включен в анализ).
- Незрелые клетки сперматогенеза: до 10%
- Лейкоциты: < 1 млн/мл
- Эритроциты: отсутствуют

- Эпителиальные клетки: единичные
- Агглютинация: отсутствует
- Лецитиновые зерна: много
- MAR-IgG-тест: < 50%

Возможны 4 основных варианта результатов анализа эякулята: все параметры нормальные; азооспермия (полное отсутствие сперматозоидов в центрифугированном образце эякулята); диффузные изменения в количестве сперматозоидов, их подвижности и морфологии (олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия); изолированное изменение какого-либо одного параметра спермограммы. Каждый вариант диктует то, какие дополнительные тесты потребуются для уточнения диагноза. Основные лабораторные тесты были представлены общим клиническим анализом крови, общим анализом мочи, биохимическим исследованием в сыворотке крови мочевины, креатинина, билирубина и его фракций, белка, глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, ферментов АсАТ, АлАТ, КФК, ЩФ, ЛДГ, электролитов. Биохимический анализ крови проводился по общепринятой методике. Забор крови производился утром натощак.

Кроме этого, по показаниям (при олигозооспермии менее 10 млн/мл) проводилось исследование гормонов крови (фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, лютеинизирующий гормон – ЛГ, тестостерон и др.) (Barratt, 2017; Jequier, 2000). Исследование гормонов крови проводилось радиоиммунологическим методом. Нормальными значениями уровня гормонов считались следующие показатели:

Тестостерон – 12-33 нмоль/л;

ЛГ – 1,5-9,0 ЕД/л;

ФСГ – 1,5-12,4 мМЕ/л.

Также нами изучена частота естественной беременности после коррекции варикоцеле (в течение 12 мес. после операции) на основании

анализа полученной информации от 99 бесплодной пары об отсутствии или наступлении беременности.

2.3. Методика оперативного вмешательства

2.3.1. Микрохирургическое паховое/подпаховое лигирование вен семенного канатика

Все операции были выполнены с использованием увеличительной техники – операционного микроскопа «Carl Zeiss OPMI Vario S-88» (4–16-ти кратное увеличение, Германия) (рис. 4) или операционной бинокулярной лупы «Микмед HR 350 S» (3,5 кратное увеличение, Россия). Во время операции использовался набор микрохирургических инструментов фирмы «Maximed» (Россия).



Рис. 4. Операционный микроскоп Carl Zeiss OPMI Vario S88

С целью обезболивания применялись спинальная/эпидуральная (СМА) или тотальная внутривенная (ТВА). При субингинальной методике над наружным паховым кольцом через разрез 2-4 см послойно обнажался и выделялся семенной канатик (рис. 5).

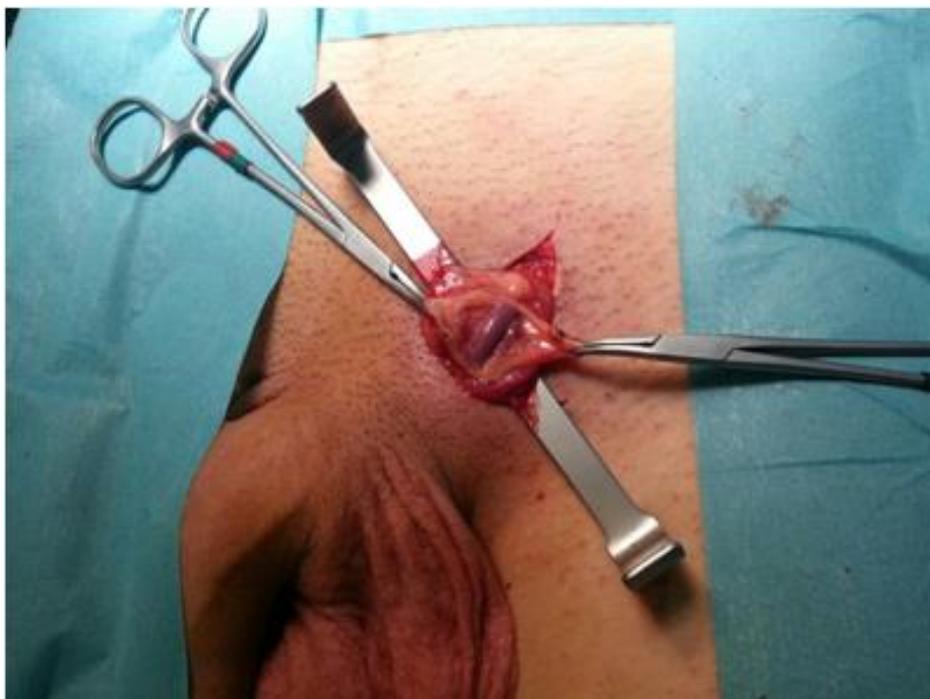


Рис. 5. Общий вид операционного поля после выделения семенного канатика в рану и его фиксации.

Под увеличением $\times 4$ - $\times 16$ визуализировались, тупым и острым путями выделялись яичковые вены, артерии и лимфатические протоки. Вены семенного канатика перевязывались и пересекались с сохранением артерий и лимфатических сосудов (рис. 6).

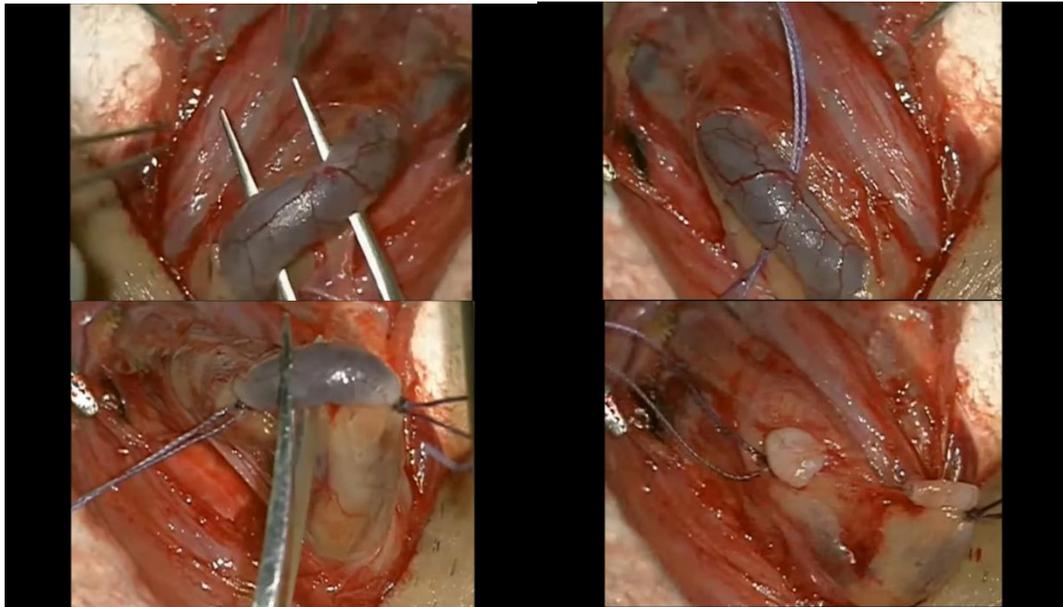


Рис. 6. Этапы выполнения микрохирургического лигирования вен семенного канатика: выделение, перевязка, иссечение (слева направо, сверху вниз).

При ингвинальной методике доступ выполнялся над паховой связкой разрезом длиной 3-6 см. Далее операция выполнялась по вышеуказанной методике. Оболочки семенного канатика и рана послойно ушивались. Продолжительность операции варьировала от 31 до 165 минут (в среднем – $43,1 \pm 26,3$ мин) в зависимости от стороны поражения. Все операции выполнялись в стационаре срок госпитализации 1-2 койко-дня). Послеоперационные швы снимались на 10-12 сутки. Трудоспособность восстанавливалась на следующий день после выписки (кроме больных, занимающихся физическим трудом).

2.3.2. Лапароскопическая техника лигирования вен семенного канатика

Все лапароскопические операции проводились на лапароскопической стойке Karl Storz под комбинированной эндотрахеальной анестезией. В положении пациента на спине в параумбиликальной области в брюшную полость вводилась игла Вереша, посредством которой создавался пневмоперитонеум инсуффляцией углекислого газа (от 1,5 до 4 л, давление 12 до 14 мм рт. ст.). Игла Вереша извлекалась, и лапароскоп проводился через 10

мм порт для осмотра брюшной полости. Далее пациент помещался в умеренное положение Тренделенбурга, для смещения кишечника в головном направлении. Два других рабочих троакара (10 мм и 5 мм) устанавливались в брюшную полость в типичных местах под контролем лапароскопа. При одностороннем варикоцеле 10-миллиметровый порт размещался на контралатеральной подвздошной ямке по среднеключичной линии, 5-миллиметровый порт размещался в ипсилатеральную подвздошную ямку. При двустороннем варикоцеле, оба рабочих порта размещались параумбиликально по среднеключичной линии (рис. 7).



Рис. 7. Расположение лапароскопических портов-троакаров для выполнения лапароскопической варикоцелэктомии слева.

В области внутреннего пахового кольца визуализировались внутренние семенные сосуды, выполнялся разрез париетальной брюшины латеральнее и выше сосудов, которые выделялись от брюшины и экстраперитонеальной жировой клетчатки тупым путем. Семенные вены и артерии выделялись отдельно, вены клипировались и иссекались. После контроля на гемостаз и целостность внутренних органов, пневмоперитонеум ликвидировался, а троакары удалялись под контролем зрения (рис. 8).

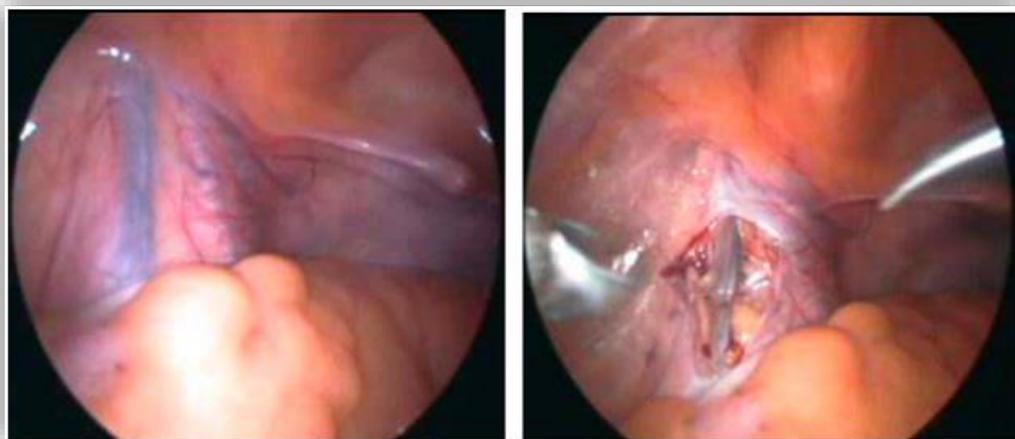


Рис. 8. Яичковые вены (лапароскопическая варикоцелэктомия).

Продолжительность операции варьировала от 21 до 92 минут (в среднем – $35,1 \pm 12,2$ мин) в зависимости от стороны поражения. Все операции выполнялись в стационаре, срок госпитализации составил 2-3 койко-дня). Послеоперационные швы снимались на 10-е сутки. Трудоспособность восстанавливалась через 2 недели после выписки (кроме больных, занимающихся физическим трудом).

2.4. Статистические методы анализа данных

Статистические методы исследования с применением «Microsoft Excel 2019» и «IBM SPSS® Statistics 21.0» (США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормально распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov/K-S). Средние значения по группам представляли в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы и 25%-75% перцентилей, диапазона «невывпадающих

значений». На графиках Box-and-whisker «выпадающими» являлись точки, которые находятся далеко от центра распределения и не являются характерными для него (возможно, являются результатами ошибок наблюдения или выбросами). Они определялись следующим образом: значения, больше, чем верхняя граница «ящика» + коэффициент*(верхняя граница «ящика» – нижняя граница «ящика»); значения, меньше, чем нижняя граница «ящика» – коэффициент (верхняя граница «ящика» – нижняя граница «ящика») с коэффициентом $x = 1$. «Экстремумы» определяли так же, но в формуле коэффициент умножается на $x = 2$.

Значимость различий между группами проверяли с помощью критериев Стьюдента (t), Манна-Уитни ($M-W$), знаков (Z), Хи-квадрат ($Chi-square, \chi$) и Вилкоксона (W); различия считали значимыми при $p < 0,05$, а при множественном сравнении при уровне $p < 0,05$ с поправкой Бонферрони. Вычисляли «стандартизованное различие» наблюдаемых изменений параметров спермограммы и «статистическую мощность» выполненного исследования.

Анализ полученных эмпирических данных показал (табл.1), что отдельные показатели спермограммы имеют различный вид распределения. Соответствовали закону нормального распределения объем эякулята и процент прогрессивно подвижных сперматозоидов ($S-W > 0,05$), не соответствовали – концентрация сперматозоидов, процент сперматозоидов с различными типами подвижности (прогрессивная подвижность – P , непрогрессивная подвижность – NP , неподвижность), процент патологических форм ($S-W < 0,05$). Поэтому для анализа корреляционной зависимости мы применяли непараметрические критерии Спирмена (R) и Гама (g) (последний рекомендован для использования, когда имеется много совпадающих значений). При оценке изменения объема и процента прогрессивно подвижных сперматозоидов в качестве главного критерия различий считали t -критерий Стьюдента для попарно связанных переменных, для других показателей спермограммы – критерий Вилкоксона (W).

Для подтверждения, что исходно значения оцениваемых параметров всех групп относились к одной генеральной совокупности сравнивали средние значения по группам по t-критерию и критерию M-W, частоты случаев различных диагнозов (олиго-, астено-, тератозооспремия) – по критерию С. Значения для каждой группы по каждому показателю до и через 3 мес лечения сравнивали с использованием t-критерия для зависимых выборок (в случае нормального распределения признака) и с использованием критерия W и Z (при ненормальном распределении признака). Чтобы установить статистическую значимость наблюдаемых различий между группами сравнивали: 1) средние величины этих изменений ($X_2 - X_1$ для n_1 , n_2 и n_3 пациентов с учетом знака изменений) по t-критерию для независимых групп; 2) средние ранги значений $X_2 - X_1$ с помощью критерия M-W; 3) частоты случаев улучшения каждого из параметров по критерию С. Вычисляли стандартизованную эффективность (Standardized effect/ E_s) наблюдаемых изменений параметров спермограммы по алгоритму «калькулятор мощности» статистического пакета «STATISTICA» (StatSoft, США).

Поскольку все показатели спермограммы могут со временем менять свои значения в достаточно широких пределах (Keel et al., 2006), с вероятностью около 50% любой оцениваемый показатель должен случайным образом увеличиться как в группе, подвергавшейся каким-то воздействиям, так и без всякого вмешательства. Чтобы отличить такие случайные колебания от эффекта направленного воздействия (в нашем случае лечения), мы решили ввести некое фиксированное по величине изменение, превышение которого мы будем считать «клинически значимым».

Как «клинически значимое улучшение» (КЗУ) мы приняли увеличение ЧППСЭ на 12,5 млн: которая рассчитана из референсных значений (5% центили) спермограммы по ВОЗ (World Health Organization, 2010): 39 млн сперматозоидов в эякуляте * 0,32 (32%) прогрессивно подвижных.

Для выявления достоверных предикторов наступления беременности в послеоперационном периоде и их пороговых значений на базе статистического пакета «IBM SPSS[®] Statistics 21.0» проведены ROC (receiver operator characteristic) анализ и дискриминантный анализ с пошаговым отбором с включением в модель следующих независимых переменных: возраст мужчины, ИМТ, степень и сторона варикоцеле, объем яичек, первичное или вторичное бесплодие, послеоперационная антиоксидантная терапия (проводилась или не проводилась), исходные объем эякулята, концентрация сперматозоидов, процент прогрессивно подвижных форм, общая подвижность, ЧППСЭ, ЧПСЭ, послеоперационное увеличение ЧППСЭ и ЧПСЭ.

Глава 3.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ УСПЕШНОСТИ ВАРИКОЦЕЛЭКТОМИИ У МУЖЧИН ИЗ БЕСПЛОДНЫХ ПАР (собственные результаты)

3.1. Оценка эффективности и изучение клинико-лабораторных показателей, оказывающих влияние на изменение качества эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии у субфертильных мужчин с помощью модифицированного критерия значимых изменений числа прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (ЧППСЭ)

Проведен анализ эффективности и предикторов успешности микрохирургической варикоцелэктомии у 149 мужчин из бесплодных пар с клиническим варикоцеле.⁴

В ходе данного этапа исследования изучены:

– изменение традиционных параметров спермограммы через 3-6 мес. после операции;

– проведен анализ эффективности варикоцелэктомии и сравнительный анализ исходных клинико-лабораторных данных пациентов (n=149), предварительно распределив их в зависимости от направления и значимости изменения ЧППСЭ в послеоперационном периоде на 3 группы (группа I – увеличение ЧППСЭ на 12,5 млн и больше, II – любое увеличение ЧППСЭ до 12,49 млн, III – отсутствие эффекта или любое уменьшение ЧППСЭ).

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 8).

⁴ Данные опубликованы в статье: Шомаруфов А.Б., Божедомов В.А., Акилов Ф.А. и соавт. Предикторы восстановления репродуктивной функции у субфертильных мужчин после варикоцелэктомии // Урология. 2021. № 4. С. 73–78.

Таблица 8.

**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	51 (11-127)	107 (36-239)	107 (72)	<0,001	-

медиана (25%-75%)					
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.

Через 3-6 мес. после операции в общей когорте исследуемых пациентов произошло значимое увеличение концентрации, общей и прогрессивной подвижности (во всех случаях $p < 0,001$; табл. 8). 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 ЧПСЭ увеличилась в среднем на 56 млн ($p < 0,001$), ЧППСЭ – на 20 млн (в обоих случаях в 2 раза; $p < 0,001$) (табл. 8). Положительная динамика ЧППСЭ наблюдалась в 64% случаев. «Клинически значимое» увеличение ЧППСЭ наблюдалось у 50% (75 из 149) пациентов.

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 (табл. 9), 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 9.

**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 10.

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 (рис. 9).

Таблица 10.

**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)	ЧПСЭ (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				

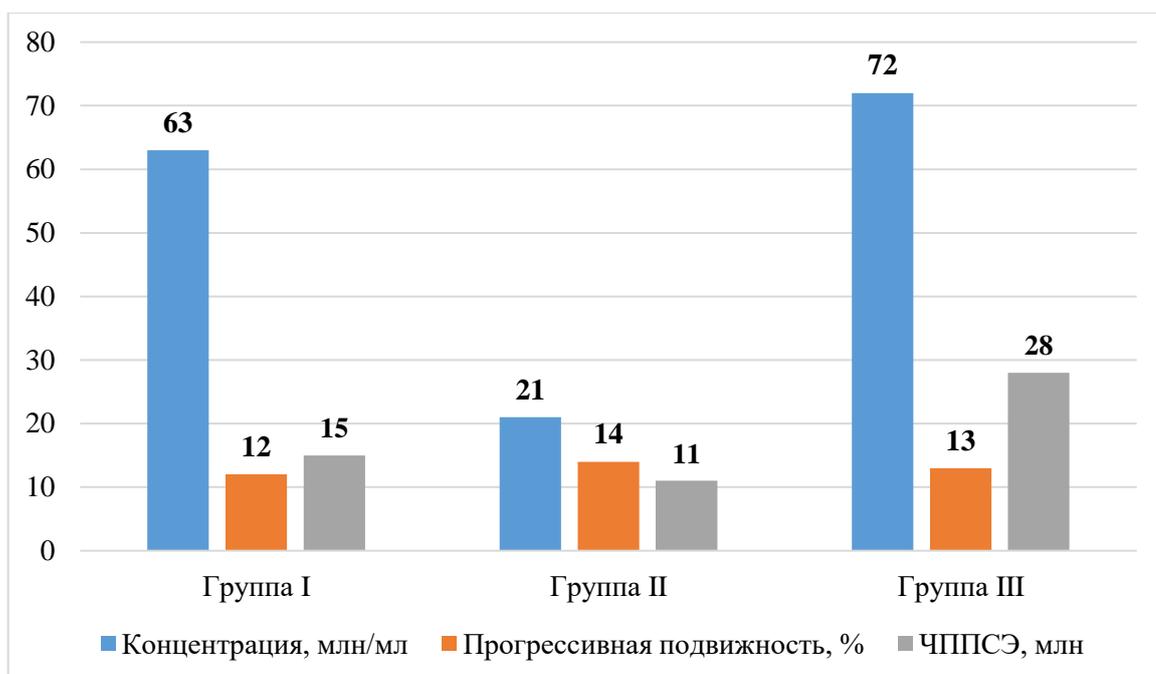


Рис. 9. Исходные показатели спермограммы в группах

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 (рис. 10).

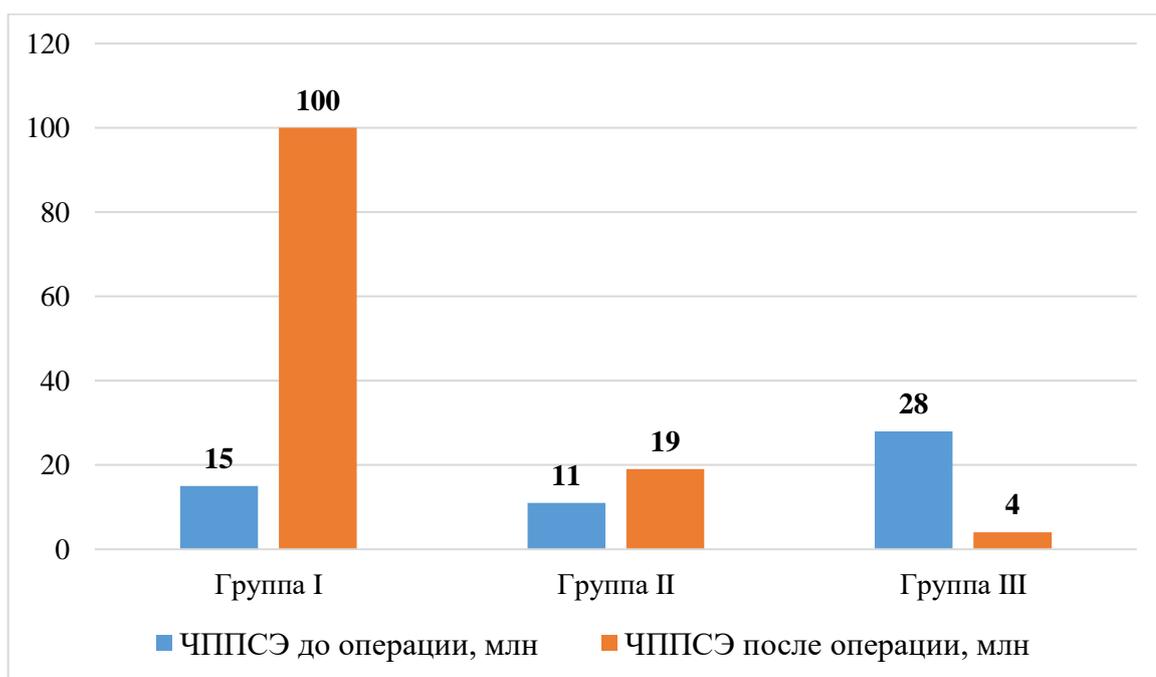


Рис. 10. Исходные и послеоперационные значения ЧППСЭ в группах

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 (рис. 11).

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 $p < 0,05$).

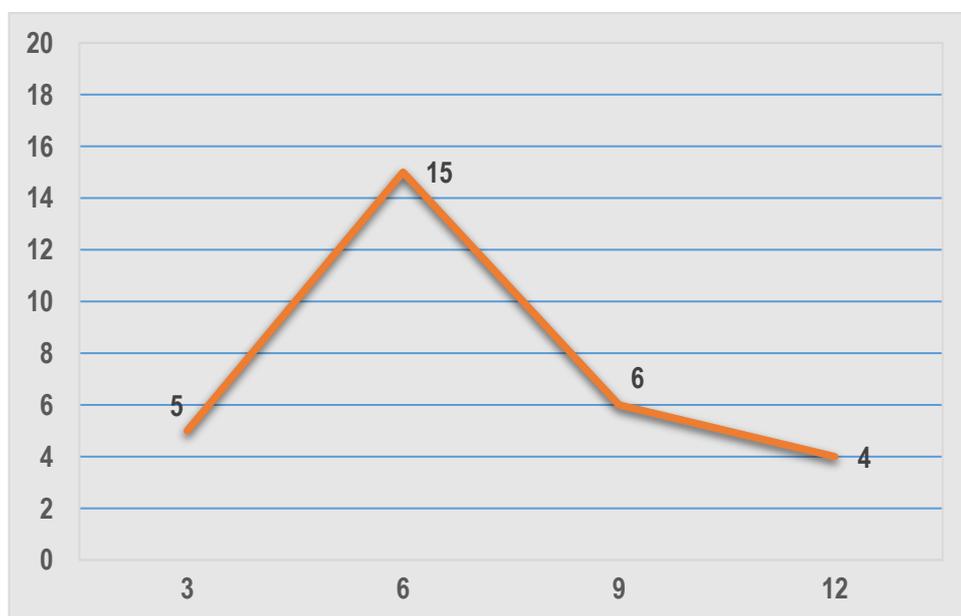


Рис. 11. Кривая исходов (беременность, n=30) после варикоцелэктомии (через 3, 6, 9 и 12 мес).

3.2. 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 11).⁵

⁵ Данные опубликованы в статье: Shomarufov A.B., Bozhedomov V.A. и др. Prediction of reproductive function recovery after microsurgical varicocelelectomy in men from infertile couples: Clinical and laboratory predictors // Andrologia. 2021. Т. 53. № 8. С. e14101.

Таблица 11.

**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 М±SD	Объем яичек (М±SD)		Исходные параметры спермограммы*			
				Правое	Левое	Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	% сперматозоидов с прогр. движением	Общая подвижность сперматозоидов, (%)	ЧППСЭ (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 (табл. 11), 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 ($p > 0,05$; табл. 11, рис. 12).

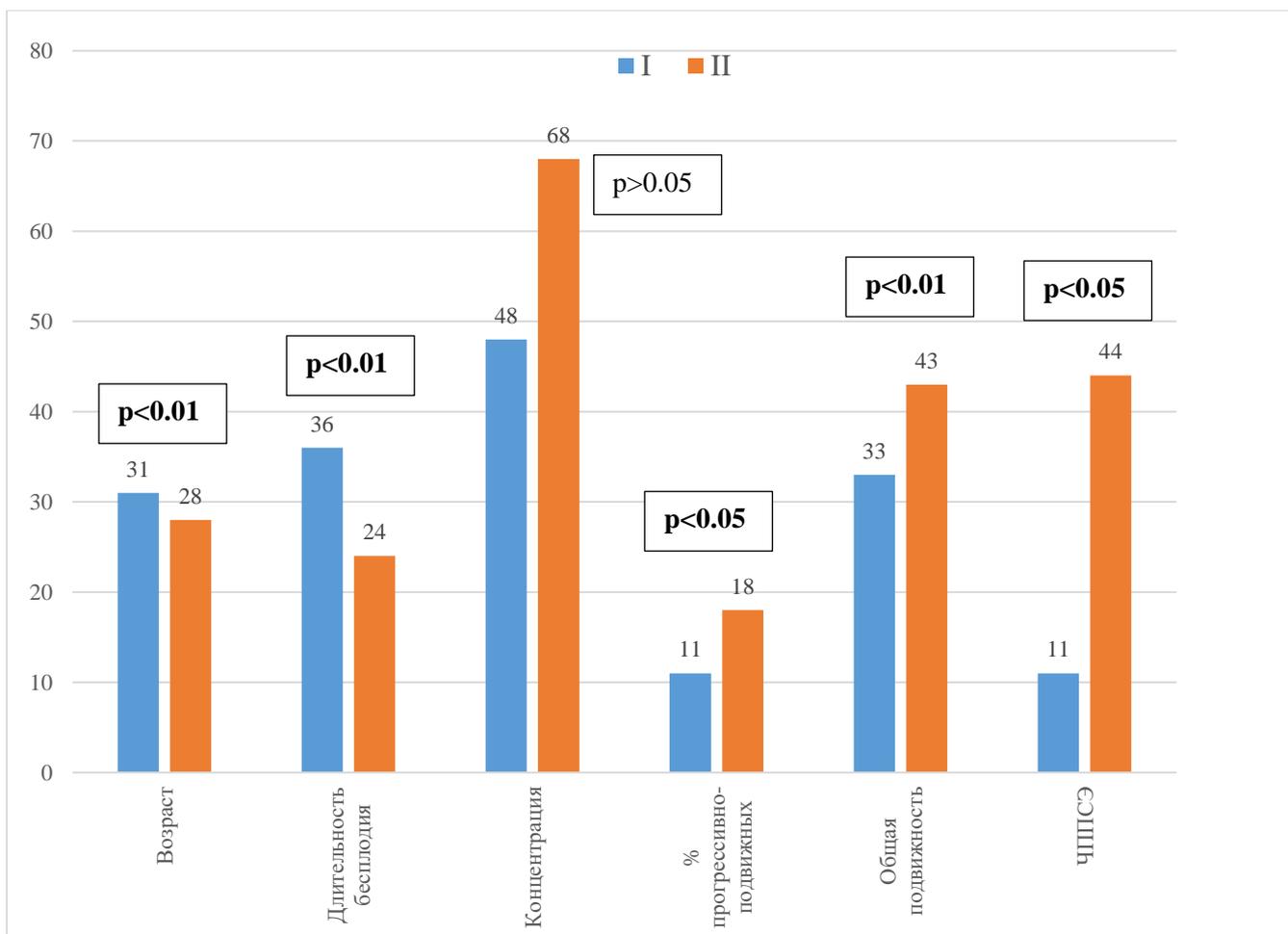


Рис. 12. Сравнительный анализ исходных показателей пациентов оставшихся субфертильными (I, n=69) после коррекции варикоцеле с данными пациентов, сообщивших о беременности (II, n=30).

3.3. 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 ⁶.

По итогам анализа выявлено (табл. 12), что достоверными предикторами

⁶ Bozhedomov V.A., Shomarufov A.B., Akilov F.A., Mukhtarov S.T., Giyasov S.I., Abbosov S.A., Kamalov A.A. Male reproductive function recovery after microsurgical varicocelectomy: Possible clinical and laboratory predictors. EUROPEAN UROLOGY;79(S 1):S710.

наступления беременности после коррекции варикоцеле являются: 1) возраст мужчины, 2) исходная общая подвижность сперматозоидов, 3) длительность бесплодия, 4) послеоперационное увеличение ЧППСЭ.

Таблица 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА С ПОШАГОВЫМ ОТБОРОМ

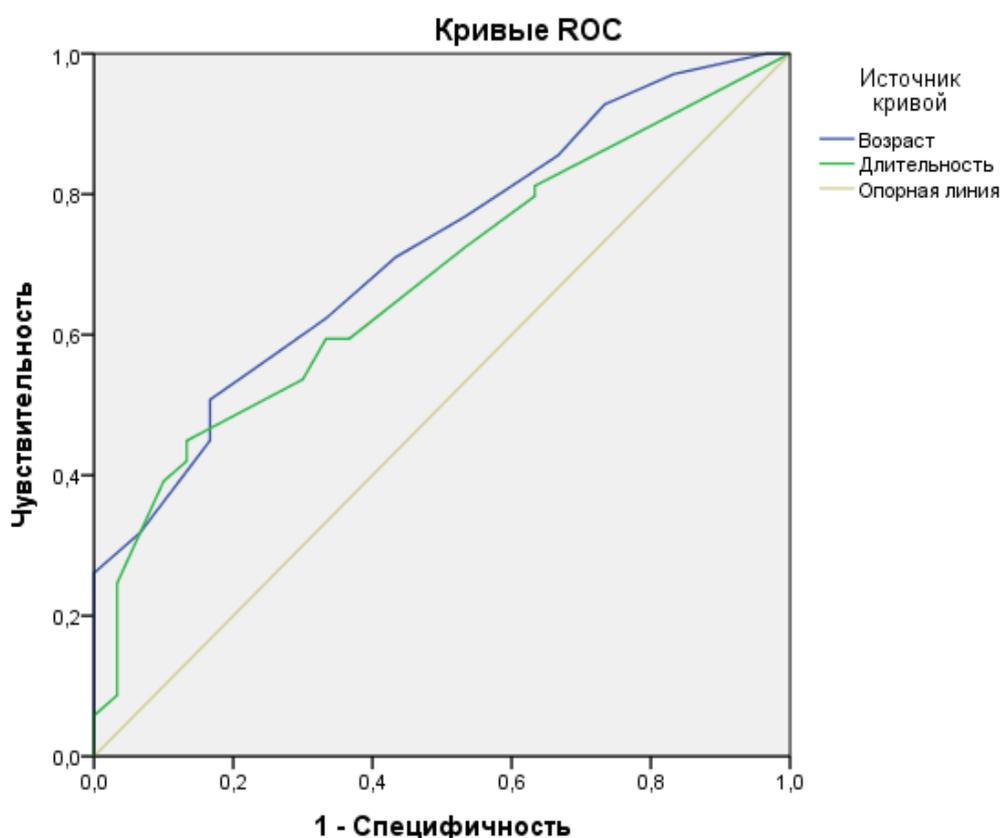
Собственные значения					
Функция	Собственное значение	% объясненной дисперсии	Кумулятивный %	Каноническая корреляция	
1	0,473 ^a	100,0	100,0	0,567	
а. В анализе использовались первые 1 канонические дискриминантные функции.					
Лямбда Уилкса					
Проверка функции(й)	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Степ. своб.	Знач.	
1	0,679	36,773	4	0,000000	
Коэффициенты канонической дискриминантной функции		Функция			
		1			
Возраст мужчины		-,093			
Длительность бесплодия		,013			
Общая подвижность (исходная)		,028			
Увеличение ЧППСЭ		,006			
(Константа)		2,071			
Ненормированные коэффициенты					
Результаты классификации ^a					
		Беременность	Предсказанная принадлежность к группе		Итого
			0	1	
Исходные	Частота	0	57	12	69
		1	7	23	30
	%	0	82,6	17,4	100,0
		1	23,3	76,7	100,0
а. 80,8% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.					

Прогностическая способность функции составила при этом 81%, специфичность – 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, a – 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%.

Проведенный ROC-анализ выявил пороговые значения для вышеуказанных предикторов, которыми явились (рис. 13-14.):



Диagonальные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 13. ROC кривые для возраста и продолжительности бесплодия.

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).

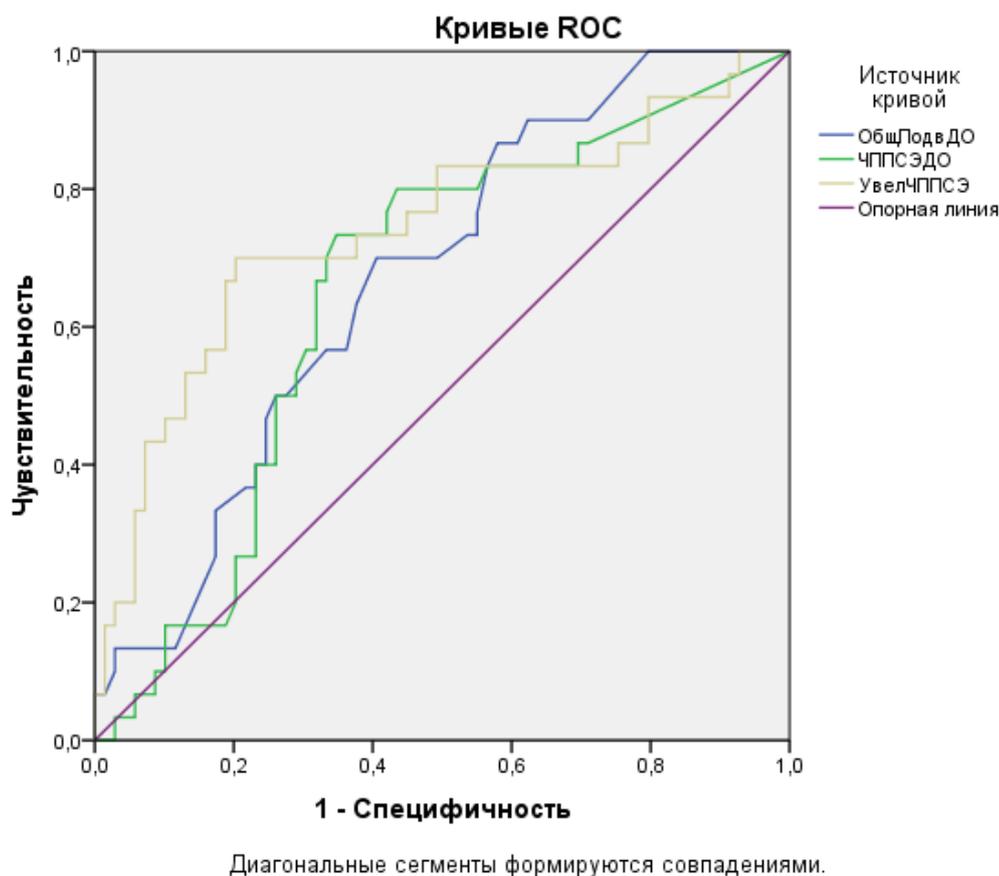


Рис. 14. ROC кривые для исходных общей подвижности сперматозоидов, ЧППСЭ, а также его послеоперационного увеличения.

Также мы дополнительно рассчитали пороговое 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 (рис. 14). 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% ($p < 0,01$).

3.4. Значение метода лигирования яичковых вен для коррекции патозооспермии при клиническом варикоцеле: сравнительный анализ эффективности микрохирургической и лапароскопической варикоцелэктомии.

Проведен сравнительный анализ эффективности только коррекции образа жизни (группа А, $n=33$), нутриентной терапии (группа Б, $n=63$), лапароскопической (группа В, $n=36$) и микрохирургической варикоцелэктомии субингвинальным доступом (группа Г, $n=86$) у субфертильных мужчин с клиническим варикоцеле (как единственно возможная причина субфертильности)⁷.

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 (табл. 13): 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 $p > 0,05$).

3.4.1. Показатели спермограммы за период наблюдения в контрольной группе.

Через 3 мес. наблюдения в контрольной группе (А) по основным показателям спермограммы (концентрация, подвижность, ИФДНК) статистически значимых изменений выявлено не было (табл. 13; $p > 0,05$, рис. 15.).

⁷ Данные опубликованы в статье: Божедомов В.А., Шомаруфов А.Б., Божедомова Г.Е. и соавт. Варикоцеле и репродуктивная функция: возможности коррекции патозооспермии. Урология. 2021;2:62–68.

Изменения показателей спермограммы пациентов с варикоцеле исходно и через 3 мес в группах:
 А) наблюдения (контрольная); Б) терапии нутриентами-антиоксидантами; В) микрохирургической варикоцелэктомии из субингвинального мини доступа; Г) лапароскопической варикоцелэктомии

Показатели	А) Группа наблюдения – контроль (n=33)							Б) Группа терапии нутриентами (n=63)						
	Исходно, M±SD	12 нед, M±SD	Улучшение	Изменения, ед (M±SD) #	Изменения, %	P Student t-test для зависимых групп	Стандартизированное различие #	Исходно, M±SD	12 нед, M±SD	Улучшение	Изменения, ед (M±SD) #	Изменения, %	P Student t-test для зависимых групп	Стандартизированное различие #
Стадия варикоцеле слева / справа, балл	1,33± 0,6 / 0,15± 0,36	1,33± 0,6 / 0,15± 0,36	-	-	-	-	-	1,32± 0,57 / 0,14± 0,35	1,32± 0,57 / 0,14± 0,35	-	-	-	-	-
Объем, мл	3,9± 1,6	3,8± 1,6	17/33 (52%)	-0,1	-1,3	нр	-	3,8± 1,7	4,0± 1,7	31/63 (49%)	0,2	4,7	нр	-
Концентрация, млн/мл	30,1± 24,1	33,7± 25,8	18/33 (55%)	3,7± 20,4	12,2	нр	0,18	33,0± 21,5	44,1± 35,7	36/63 (57%)	11,1± 32,4	33,7	<0,01	0,37
Подвижность прогрессивная, %	31,9± 14,6	34,4± 15,3	16/33 (49%)	2,6	8,0	нр	-	34,5± 15,3	38,1± 15,0	35/63 (56%)	3,6	10,4	нр	-
Патологических форм, %	89,8± 13,0	90,3± 12,2	14/33 (42%)	0,5	0,6	нр	-	91,8± 10,2	93,8± 4,9	24/63 (38%)	2,0	2,2	нр	-
Сперматозоидов с фрагментацией ДНК, %	22,3± 14,1	6,7± 0,6	3/3 ^μ	-15,6 ^μ	-70,0 ^μ	нр	-	22,3± 15,7	16,8± 10,9	21/32 (66%)	-5,5± 15,8	-24,5	нр	0,41

Таблица 13 (продолжение)

Показатели	В) Варикоцелэктомия микрохирургическим субингвинальным мини доступом (n=86)							Г) Лапароскопическая варикоцелэктомия (n=36)						
	Исходно, M \pm SD	12 нед, M \pm SD	Улучшение	Изменения, ед (M \pm SD) #	Изменения, %	P Student t-test для зависимых групп	Стандартизированное различие #	Исходно, M \pm SD	12 нед, M \pm SD	Улучшение	Изменения, ед (M \pm SD) #	Изменения, %	P Student t-test для зависимых групп	Стандартизированное различие #
Стадия варикоцеле слева/справа, балл	1,7 \pm 0,66 / 0,33 \pm 0,60	0,1 \pm 0,1/ 0 \pm 0	86/86 (100%)	-	-	<0,001		1,44 \pm 0,61 / 0,32 \pm 0,53	0,25 \pm 0,12 / 0,10 \pm 0,10	34/36 (94%)	-	-	<0,001	-
Объем, мл	3,7 \pm 1,6	3,7 \pm 1,5	43/86 (50%)	0	0	нр		3,8 \pm 1,7	4,0 \pm 1,9	18/36 (50%)	0,2	6,4	нр	-
Концентрация, млн/мл	31,6 \pm 22,4	44,8 \pm 35,5	58/86 (67%) **	13,3 \pm 29,1	42,1	<0,001	0,46	31,8 \pm 40,3	43,8 \pm 39,0	29/36 (81%) **	11,9 \pm 24,8	37,4	<0,05	0,36
Подвижность прогрессивная, %	31,1 \pm 15,0	35,9 \pm 14,6	51/86 (59%)	4,8 \pm	15,5	<0,01		27,1 \pm 14,7	37,8 \pm 16,9	27/36 (75%) **	10,6 \pm	39,1	<0,01	-
Патологических форм, %	88,4 \pm 14,9	87,0 \pm 14,7	46/86 (54%)	-1,4	-1,6	нр		87,1 \pm 20,1	82,7 \pm 19,1	20/36 (56%)	-4,4	-5,1	нр	-
Сперматозоидов с фрагментацией ДНК, %	24,5 \pm 11,3	19,7 \pm 11,6	20/34 (59%)	-4,8 \pm 13,5	-19,4	<0,05	0,35	35,4 \pm 15,5	26,1 \pm 13,1	5/8 μ	-9,3 \pm 24,0 μ	-26,2 μ	нр	0,41

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 $E_s \leq 0,20$).

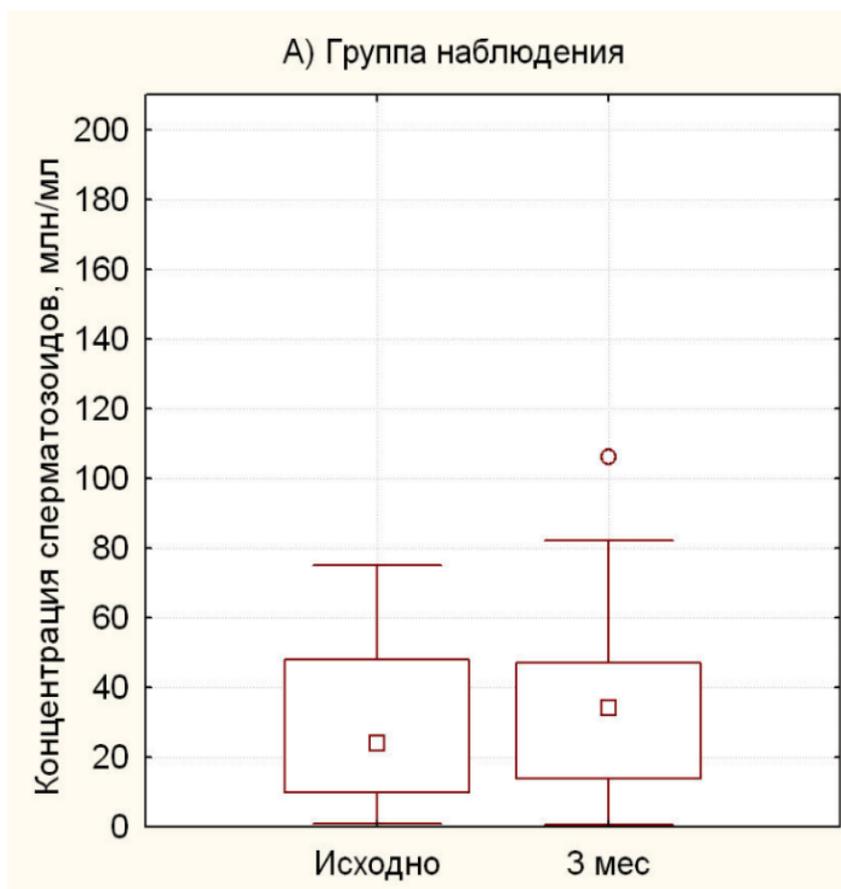


Рис. 15. Изменения концентрации сперматозоидов у субфертильных пациентов с варикоцеле в контрольной группе за период наблюдения (n=33).

Примечание: исключены пациенты, показатели которых исходно выходили за границы допустимых «пределов»; p_w – значимость отличий по критерию Вилкоксона.



Рис. 16. Доля пациентов с варикоцеле, у которых через 3 мес наблюдались различные изменения количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (контрольная группа).

Примечание: «-» - процент пациентов, у которых данный показатель стал меньше; «0» - показатель не изменился; «+/-» - увеличился меньше референсного значения; «+» - увеличился не менее референсного значения; «референсным» считали изменение медианы на величину +12,5 млн (минимальное значение нормы по ВОЗ-2010: 39 млн x 32% прогрессивно подвижных); p_{χ} – значимость отличий по критерию ХИ-квадрат.

3.4.2. 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 (табл. 13; $p < 0,01$), медианы – на 6 млн/мл (рис. 17; $p < 0,05$), 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% (рис. 18; $p > 0,05$). Es для ЧППСЭ составил 0,29, что означает «слабый эффект».

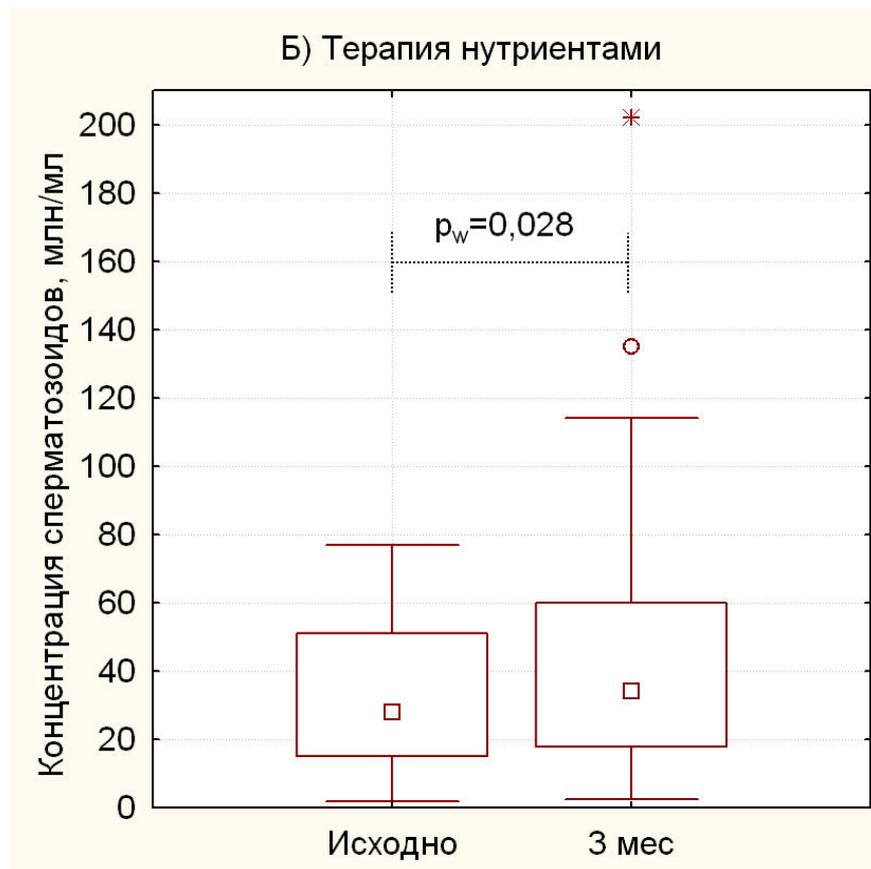


Рис. 17. Изменения концентрации сперматозоидов у субфертильных пациентов с варикоцеле в группе получавших лечение нутриентами (n=63).

Примечание: исключены пациенты, показатели которых исходно выходили за границы допустимых «пределов»; p_w – значимость отличий по критерию Вилкоксона.

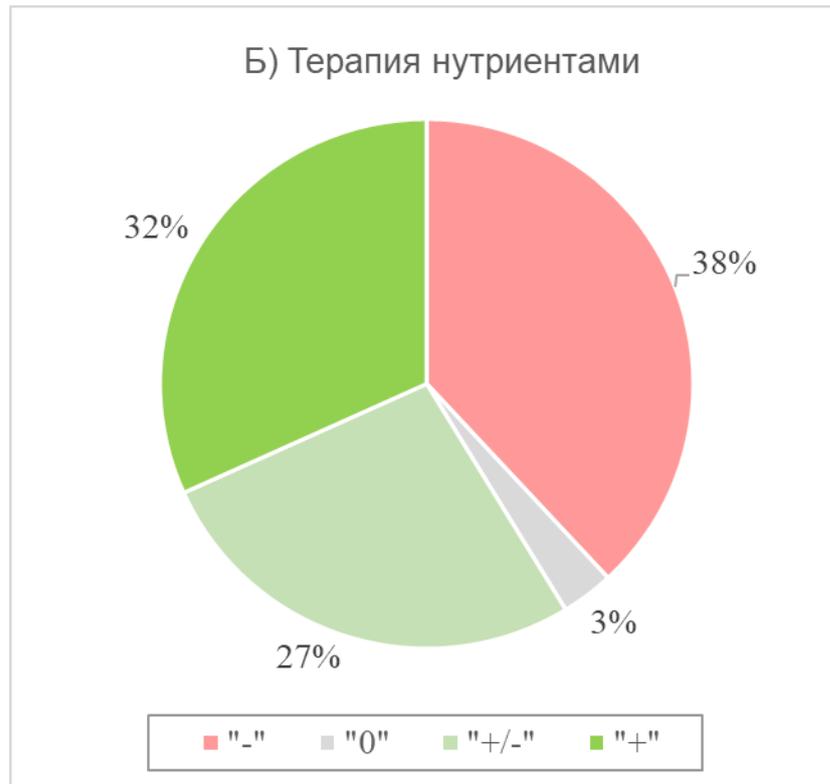


Рис. 18. Доля пациентов с варикоцеле, у которых через 3 мес наблюдались различные изменения количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (группа получавших нутриенты).

Примечание: «-» - процент пациентов, у которых данный показатель стал меньше; «0» - показатель не изменился; «+/-» - увеличился меньше референсного значения; «+» - увеличился не менее референсного значения; «референсным» считали изменение медианы на величину +12,5 млн (минимальное значение нормы по ВОЗ-2010: 39 млн x 32% прогрессивно подвижных); p_{χ} – значимость отличий по критерию Хи-квадрат.

Процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК в группе пациентов принимавших нутриенты (Б) уменьшился на 5,5% ($p < 0,05$), позитивная динамика наблюдалась в 66% случаев (табл. 13; рис. 19).

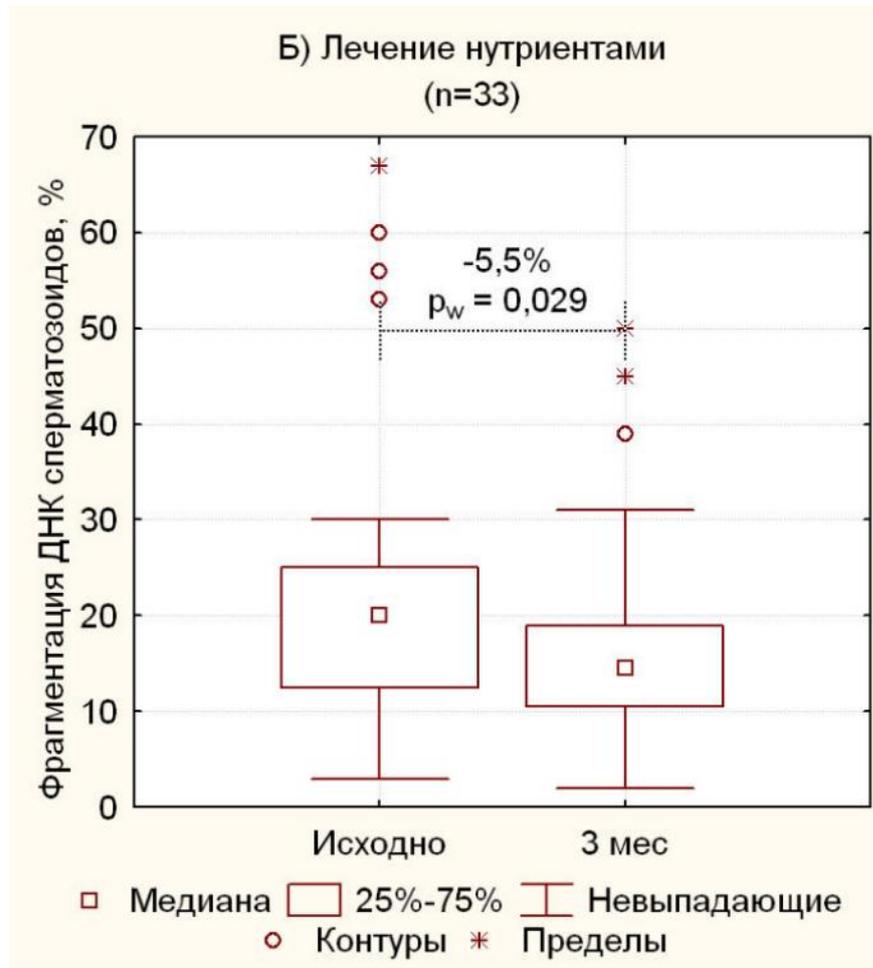


Рис. 19. Изменения фрагментации ДНК сперматозоидов у субфертильных пациентов с варикоцеле получавших нутриенты (n=33).

3.4.3. Показатели эякулята субфертильных 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 (табл. 13, рис. 20-22). 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% случаев (в обоих случаях $p < 0,01$). Медианы изменились

меньше (табл. 14): +17,1 млн (+18,4 млн с исключением исходно «выпадающих» значений).

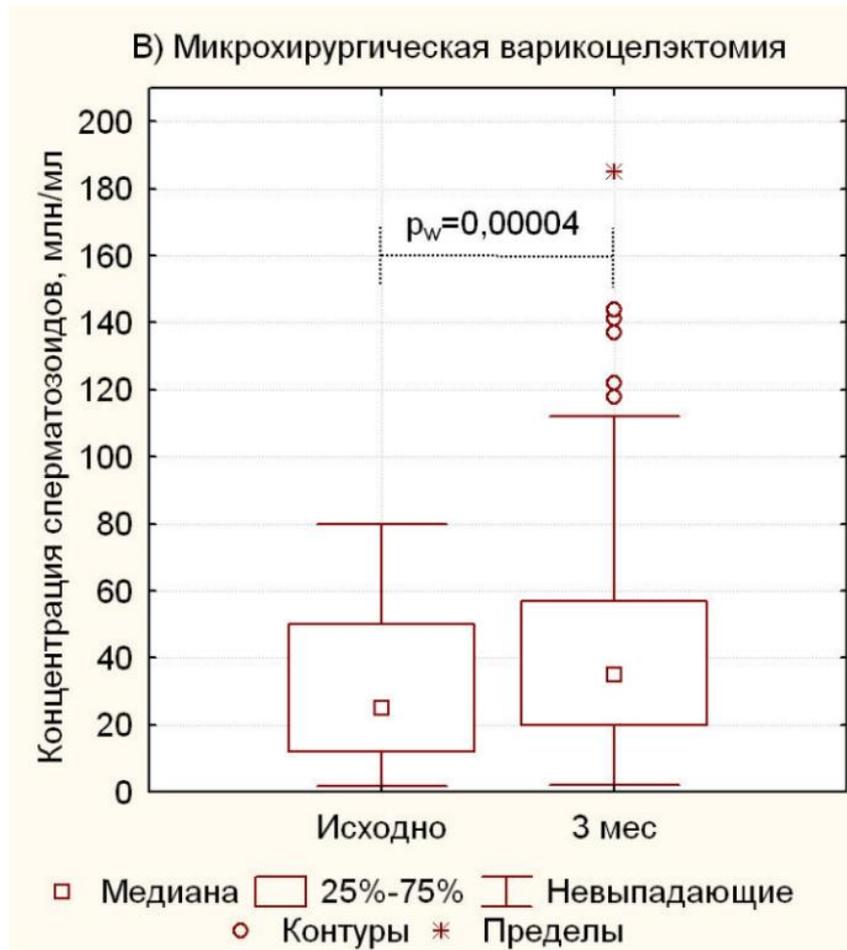


Рис. 20. Изменения концентрации сперматозоидов у субфертильных пациентов после микрохирургической варикоцелэктомии (n=86).

Примечание: исключены пациенты, показатели которых исходно выходили за границы допустимых «пределов»; p_w – значимость отличий по критерию Вилкоксона.

Процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК снизился на 4,8% для средней (табл. 13; $p<0,05$) и 5,5% для медианы (рис. 22; $p<0,05$); позитивная динамика в 59% случаев ($p>0,05$).

Улучшение качества эякулята в группе микрохирургической варикоцелэктомии имело место в 3/4 случаев (рис.21), 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».

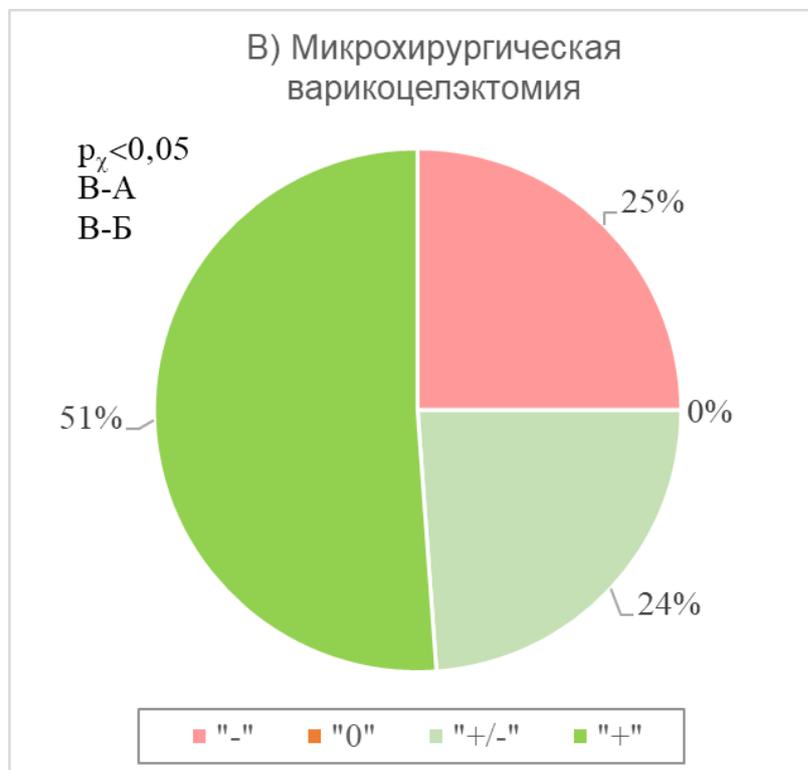


Рис. 21. Доля пациентов с варикоцеле, у которых через 3 мес наблюдались различные изменения количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (группа микрохирургической варикоцелэктомии).

Примечание: «-» - процент пациентов, у которых данный показатель стал меньше; «0» - показатель не изменился; «+/-» - увеличился меньше референсного значения; «+» - увеличился не менее референсного значения; «референсным» считали изменение медианы на величину +12,5 млн (минимальное значение нормы по ВОЗ-2010: 39 млн x 32% прогрессивно подвижных); p_{χ} – значимость отличий по критерию Хи-квадрат.

В то же время, в сравнении с группой, получавших нутриенты (Б), изменения фрагментации ДНК в группе В (микрохирургия) были статистически незначимыми (табл.13; $p > 0,05$).

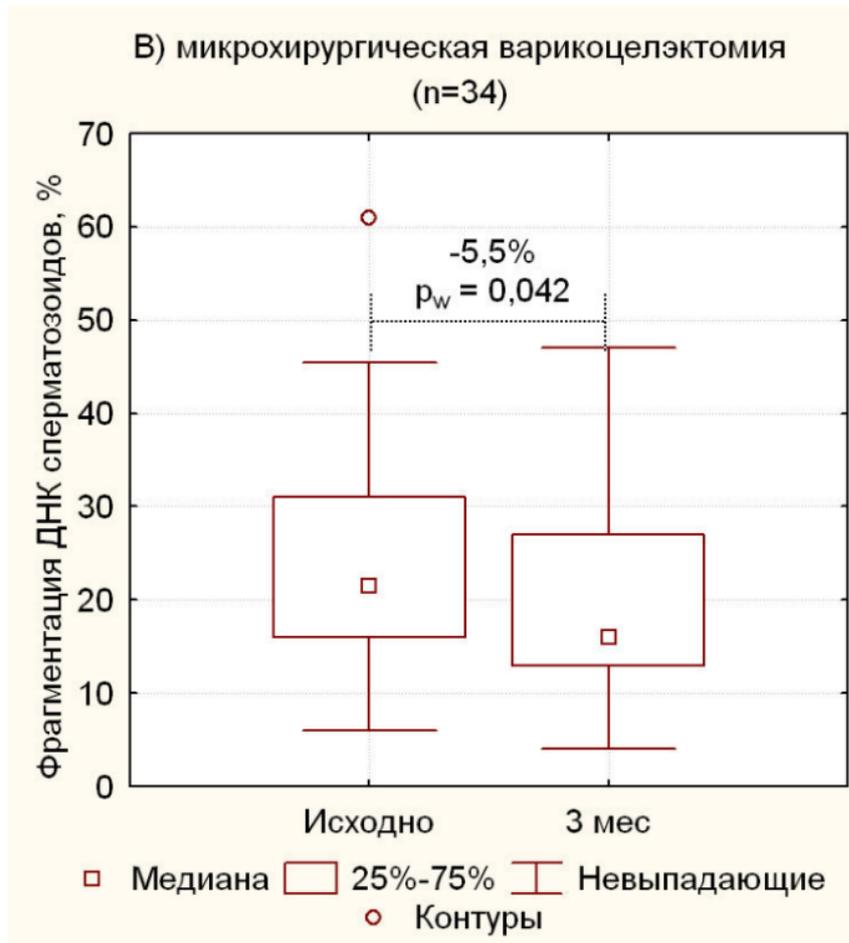


Рис. 22. Изменения фрагментации ДНК сперматозоидов у субфертильных пациентов после микрохирургической варикоцелэктомии (n=86).

3.4.4. Показатели эякулята субфертильных 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 (табл. 13, рис. 23, 24). 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 (табл. 14), а конкретно на +21,2 млн (+20,1 млн с исключением исходно «выпадающих» значений, $p < 0,001$).

Таблица 14

Центральные тенденции и дисперсии изменения (X2-X1) количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в обследованных группах пациентов с варикоцеле за 3 месяца

Обследованные группы пациентов	Медиана изменений (в т.ч. после выбраковки «выпадающих»), млн/эякулят	Процентили 25% - 75% изменений (в т.ч. после выбраковки «выпадающих»)	Невыпадающие значения изменений (в т.ч. после выбраковки «выпадающих»)	Минимум-максимум изменений (в т.ч. после выбраковки «выпадающих»)	P
А) Наблюдение - контрольная группа (n=33)	+0,4 (+0,4)	-15,7; +30,9 (-15,7; +30,9)	-69,1; +93,6 (-69,1; +93,6)	-69,1; +93,6 (-69,1; +93,6)	A-B=0,89 (0,58) A-B=0,09 (0,046*) A-Г=0,02* (0,017*)
Б) Терапия нутриентами (n=63)	+1,9 (+3,1)	-13,9; +33,6 (-4,4; +34,8)	-77,6; +99,6 (-59,4; +81,2)	-149,9; +382,5 (-64,2; +382,5)	B-A=0,89 (0,58) B-B=0,08 (0,11) B-Г=0,02* (0,03*)
В) Микрохирургическая варикоцелэктомия субингвинальным мини доступом (n=86)	+17,1 (+18,4)	-3,2; +41,1 (-0,26; +42,2)	-61,4; +89,9 (-61,4; +89,9)	-115,1; +388,2 (-61,4; +388,2)	B-A=0,09 (0,046*) B-B=0,08 (0,11) B-Г=0,32 (0,47)
Г) Лапароскопическая варикоцелэктомия (n=36)	+21,2 (+20,1)	+3,0; +51,6 (+3,0; +47,8)	-37,1; +115,4 (-26,3; +92,6)	-37,1; +259,4 (-26,3; +259,4)	Г-A=0,02* (0,017*) Г-B=0,02* (0,03*) Г-B=0,32 (0,47)

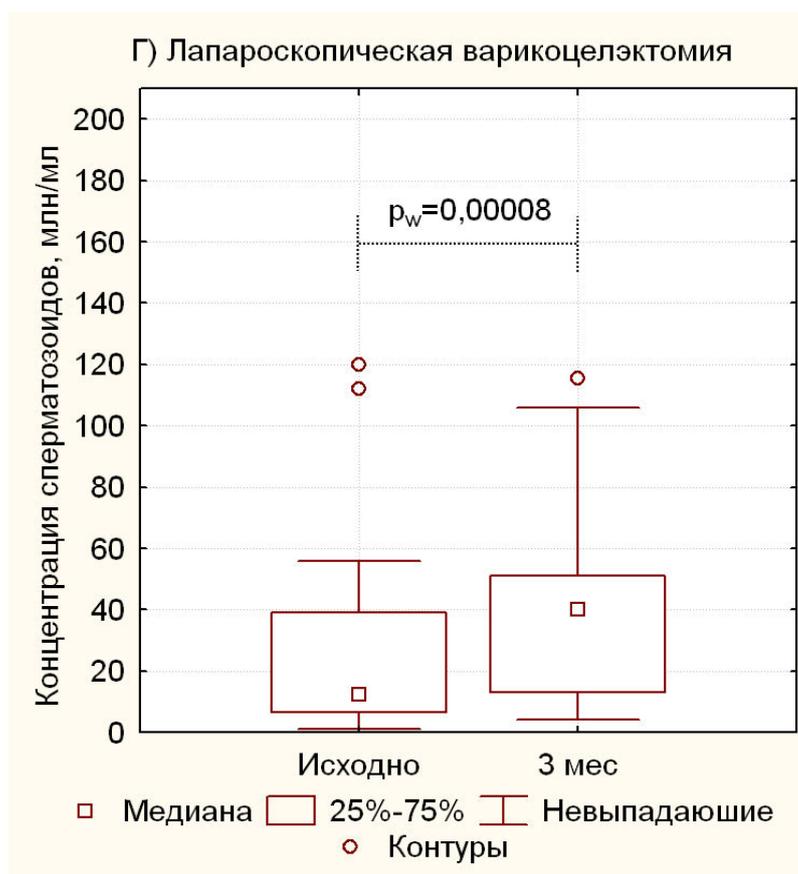


Рис. 23. Изменения концентрации сперматозоидов у субфертильных мужчин после лапароскопической варикоцелэктомии (n=36).

Примечание: исключены пациенты, показатели которых исходно выходили за границы допустимых «пределов»; p_w – значимость отличий по критерию Вилкоксона.

Улучшение качества эякулята в группе лапароскопической варикоцелэктомии имело место в 4/5 случаев, в т.ч. КЗУ – в 56% (рис. 24), 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) статистически были значимы ($p < 0,05$). Es для общего количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте составил для группы Г – 0,70, что означает «средний эффект».



Рис. 24. Доля пациентов с варикоцеле, у которых через 3 мес наблюдались различные изменения количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте (группа лапароскопической варикоцелэктомии).

Примечание: «-» - процент пациентов, у которых данный показатель стал меньше; «0» - показатель не изменился; «+/-» - увеличился меньше референсного значения; «+» - увеличился не менее референсного значения; «референсным» считали изменение медианы на величину +12,5 млн (минимальное значение нормы по ВОЗ-2010: 39 млн x 32% прогрессивно подвижных); p_{χ} – значимость отличий по критерию Хи-квадрат.

Ниже приведены 2 клинических примера для иллюстрации различных изменений показателей спермограммы и фертильности мужчины после микрохирургической варикоцелэктомии.

3.5. Клинические примеры.

Клинический пример № 1

Пациент В.Д., 24л, ИБ № 453725 находился на стационарном лечении в урологическом отделении РСНПМЦУ с 10.10.2019 г. по 11.10.2019 г. с диагнозом:

Варикоцеле с 2-х сторон, 2 ст.

Жалобы: на бесплодный брак в течение 1,5 лет.

Анамнез заболевания: В анамнезе у пары, в течение 1,5 лет отсутствие беременностей. Консультировался у уролога, андролога по данным спермограммы определяется астенозооспермия, по данным УЗИ – варикозно расширенные вены с 2-х сторон до 3,5 мм слева, до 2,5 мм справа. Поступил в РСНПМЦУ с целью оперативного лечения.

Данные объективного обследования: Область почек: не изменена. Пальпация области почек безболезненна. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Область мочевого пузыря без особенностей. Пальпация области мочевого пузыря безболезненна. Мочеиспускание: самостоятельное. Моча светлая. Диурез достаточный. Половой член нормальных размеров, не деформирован при пальпации очаги уплотнения не выявлены. Выделения из уретры: нет.

Локальный статус: Кожа мошонки не гиперемирована, яички в мошонке, нормальных размеров и консистенции при пальпации, D=S=17 мл, безболезненные; придатки яичек: нормальных размеров и консистенции. Пальпаторно в покое с обеих сторон по ходу семенного канатика пальпируются варикозно-расширенные вены.

ИССЛЕДОВАНИЯ:

УЗИ органов мошонки от 04.09.2019: Правое яичко Размеры 4.3x2.0x3.4см объём, 15.2 мл Эхогенность средняя. Очаговые изменения не выявлены. Наличие жидкости в межбололочном пространстве однородная, количество ее в пределах физиологической нормы. Головка придатка с ровными контурами Размеры 11x10 мм Эхогенность средняя. Семенной канатик визуализируется патологическое расширение сосудов до 2,5 мм в покое, при пробе Вальсальвы до 3 мм.

Левое яичко Размеры 4.2x1.9x3.5 см, объём 14,5 мл. Эхогенность Очаговые изменения Наличие жидкости в межбололочном пространстве однородная, количество ее в пределах физиологической нормы. Придаток

головка Размеры 10x11мм Эхогенность средняя Эхоструктура однородная Семенной канатик расширение вен лозовидного сплетения по периферии яичка. диаметр до 3 мм в покое, при пробе Вальсальвы расширение до 4 мм.

Спермограмма от 31.05.2019: объем –3 мл, концентрация спермиев – 135 млн/мл, прогрессивно-подвижные – 13%, непрогрессивно подвижные – 26%, ЧППСЭ – 53 млн, нормальная морфология (по ВОЗ от 1992 г.) 79%.

Проведенное лечение: 16.07.2019 г. выполнена микрохирургическое паховое лигирование вен семенного канатика с 2-х сторон (слева лигированы 5 вен, семенного канатика диаметром 2-4 мм, справа 4 вены). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями 11.10.2019 г.

Контрольное обследование от 18.02.2020 г.

Спермограмма от 18.02.2020 г.: объем – 3 мл, концентрация спермиев – 200 млн/мл, прогрессивно-подвижные 28%, непрогрессивно подвижные 37%, ЧППСЭ – 168 млн, нормальная морфология (по ВОЗ от 1992 г.) 81%.

Результат лечения:

В данном примере у молодого пациента с длительностью бесплодного брака 18 мес. после коррекции варикоцеле отмечается КЗУ (увеличение ЧППСЭ более чем 12,5 млн, а конкретно на 115 млн). Значение дискриминантной функции $D = 2,115$, согласно таблице 15 вероятность наступления естественной беременности составляет более 93%. Естественная беременность наступила через 3 мес. после операции, ребенок родился в срок, в октябре 2020 года.

Клинический пример № 2

Пациент М. В., 33л, ИБ № 2697/19 находился на стационарном лечении в урологическом отделении МНОЦ МГУ с 15.07.2019 г. по 17.07.2019 г. с диагнозом:

Диагноз основной: **Варикоцеле слева, 1 ст.**

Сопутствующий: Киста придатка правого яичка. Хронический гастрит, бульбит, вне обострения.

Жалобы: на бесплодный брак в течение 8-ми лет

Анамнез заболевания: В анамнезе у пары, в течение 8-ми лет отсутствие беременностей. Консультировался у уролога, андролога по данным спермограммы определяется астенотератозооспермия, по данным УЗИ - варикозно расширенные вены левого гроздевидного сплетения до 3 мм. Поступил в МНОЦ МГУ с целью оперативного лечения.

Данные объективного обследования: Область почек: не изменена. Пальпация области почек безболезненна. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Область мочевого пузыря без особенностей. Пальпация области мочевого пузыря безболезненна. Мочеиспускание: самостоятельное. Моча светлая. Диурез достаточный. Половой член нормальных размеров, не деформирован при пальпации очаги уплотнения не выявлены. Выделения из уретры: нет.

Локальный статус: Кожа мошонки не гиперемирована, яички в мошонке, нормальных размеров и консистенции при пальпации, D=20 мл, S=18 мл, безболезненные; придатки яичек: правый - нормальных размеров и консистенции, левый умеренно увеличен в области головки. Пальпаторно в покое слева по ходу семенного канатика пальпируются варикозно-расширенные вены, справа без патологии.

ИССЛЕДОВАНИЯ:

УЗИ органов мошонки от 04.02.2019: Правое яичко Размеры 4.4x2.1x3.55см объём 17.8мл Эхогенность средняя. Очаговые изменение не выявлены. Наличие жидкости в межбололочном пространстве однородная, количество ее в пределах физиологической нормы. выявлены перетяжки в у нижнего полюса. Придаток головка с ровными контурами Размеры 9x10мм Эхогенность средняя Эхоструктура выявлено киста диаметром 3 мм. Семенной канатик патологическое расширение сосудов не выявлено. Левое яичко Размеры 4.3x2.1x2.86см объём 13.7 Эхогенность Очаговые изменение Наличие жидкости в межбололочном пространстве однородная, количество ее в пределах физиологической нормы. Придаток головка Размеры 10x11мм

Эхогенность средняя Эхоструктура однородная Семенной канатик расширение вен лозовидного сплетения по периферии яичка. диаметр до 3мм.

Спермограмма от 31.05.2019: объем – 8,3 мл, концентрация спермиев – 50 млн/мл, прогрессивно-подвижные 29%, непрогрессивно подвижные 3%, ЧППСЭ – 120 млн, нормальная морфология (по Крюгеру) 1%.

Проведенное лечение: 16.07.2019 г. выполнена микрохирургическая подпаховая варикоцелэктомия слева (лигированы 4 вены семенного канатика диаметром 2-4 мм). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан с рекомендациями 17.07.2019 г.

Контрольное обследование от 11.12.2019 г.

Спермограмма от 01.12.2019 г.: объем – 7 мл, концентрация спермиев – 42 млн/мл, прогрессивно-подвижные 27%, непрогрессивно подвижные 9%, ЧППСЭ – 79 млн, нормальная морфология (по Крюгеру) 2%.

Результат лечения:

В данном примере у пациента старше 31 года, с продолжительным анамнезом бесплодного брака (96 мес.) и с исходно высоким показателем ЧППСЭ отмечается выраженное ухудшение качества спермы в виде уменьшение концентрации сперматозоидов и соответственно, ЧППСЭ (– 41 млн от исходного). Значение дискриминантной функции $D = -1,596$, согласно таблице 15 вероятность наступления естественной беременности составляет менее 25%. Беременность в естественном цикле в течение 1 года после операции не наступила.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают, что варикоцелэктомия приводит к значимому улучшению качества спермы у мужчин из бесплодных пар с патозооспермией. После завершения одного цикла сперматогенеза (~3 мес) операция приводит к увеличению ЧППСЭ в среднем на 20 млн, при этом «клинически значимый» эффект (+15,5 млн) наблюдается в 51% случаев при микрохирургической операции и 56% - лапароскопической. Вероятность

зачатия в подгруппах с КЗУ достигает 44%. Уменьшение доли сперматозоидов с фрагментаций ДНК наблюдается при этом в 59% случаев и составляет в среднем -5,5%, однако 3-месячная терапия нутриентами снижает фрагментацию ДНК сходным образом (-5,5%; 66% случаев улучшения).

В то же время, у части пациентов наблюдается ухудшение показателей спермограммы: ЧППСЭ в различной степени снизилось после микрохирургической операции в 25% случаев, лапароскопической – в 19% случаев.

Различия между микрохирургической и лапароскопической операциями статистически не значимы, но стандартизованная эффективность через 3 мес больше при лапароскопической операции, чем микрохирургической ($E_s=0,70$ и $0,44$, при $0,29$ у получавших нутриенты и $0,22$ в контрольной группе). Очевидно, это связано с более длительным периодом нормализации кровообращения после операции субингвинальным доступом.⁸

Эффективность коррекции варикоцеле зависит от ряда клинико-лабораторных факторов – предикторов. Наши данные показывают, что наиболее значимыми факторами, влияющими на улучшение показателей эякулята после варикоцелэктомии, являются исходная концентрация сперматозоидов и ЧППСЭ. 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 ≥ 22 млн), и выраженность их послеоперационного увеличения ($\geq 12,5$ млн).

Предложенный нами критерий «клинически значимое улучшение» или КЗУ (увеличение ЧППСЭ на 12,5 млн) и алгоритм для вычисления вероятности естественного зачатия могут быть информативными прогностическими инструментами в принятии решения о дальнейшем ведении бесплодной пары после анализа результатов коррекции варикоцеле.

⁸ V. Bozhedomov, A. Shomarufov, G. Bozhedomova et al. Comparative assessment of laparoscopic, microsurgical varicocelectomy, and antioxidant therapy alone in Infertile men with pathozoospermia. HUMAN REPRODUCTION, V.36, Suppl.1, 2021, Abstract book (37th Annual Meeting of the ESHRE, 26 June to 1 July 2021), p. i182

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Роль исходных клинико-анамнестических характеристик мужчин из бесплодных пар в восстановлении фертильности после варикоцелэктомии

Варикоцеле является наиболее частой, хирургически корригируемой причиной мужского бесплодия (Nieschlag et al., 2010). По данным последних мета-анализов и недавних исследований методом выбора коррекции варикоцеле является микрохирургическое лигирование вен семенного канатика (Ding et al., 2012; Pagani et al., 2019). Однако, до сих пор неясно, почему у 30-40% субфертильных мужчин варикоцелэктомия не приводит к улучшению фертильности (Abdel-Meguid et al., 2011; Almekaty et al., 2019; Samplaski et al., 2017). Отсутствует единое мнение о факторах, влияющих на эффективность коррекции варикоцеле.

По итогам настоящего исследования и по мнению некоторых авторов возраст мужчины является достоверным предиктором улучшения фертильности после варикоцелэктомии (Kimura et al., 2017; Palmisano et al., 2019; Samplaski et al., 2014). Однако, некоторые авторы утверждают, что данный фактор не оказывает существенного влияния на исход коррекции варикоцеле (Almekaty et al., 2019; Çayan et al., 2017; Zhang et al., 2017). Очевидно, возраст можно рассматривать как ко-фактор, влияние которого проявляется в зависимости от исходных показателей спермограммы.

По данным M. Al-Ghazo et al. (Al-Ghazo et al., 2011), S. Abdelbaki et al. (Abdelbaki et al., 2017) длительный анамнез бесплодия оказывает значимое влияние на эффективность варикоцелэктомии, однако, не все авторы это подтверждают (Peng et al., 2015; Zhang et al., 2017). Наши данные позволяют считать, что длительность бесплодия может негативно влиять на эффективность лечения мужского бесплодия, вызванного варикоцеле.

Интересно, что по результатам нашего анализа степень варикоцеле играет незначительную роль в прогнозировании вероятности естественного

зачатия после варикоцелэктомии. Наши результаты согласуются с результатами J. Zhang et al. (Zhang et al., 2017) и J. Peng et al. (Peng et al., 2015) (ОШ 3,01 (0,12–10,01), $p = 0,43$ и 0,911 (0,377–2,202), $p = 0,837$ соответственно). Одновременно результаты M. Samplaski et al. (Samplaski et al., 2014), F. Palmisano et al. (Palmisano et al., 2019) показывают значительную прогностическую роль этого фактора. По данным В. Божедомова и соавт. (Bozhedomov et al., 2014) степень варикоцеле играет важную роль только для пациентов с антиспермальными антителами (АСАТ). В то же время наличие АСАТ является существенным негативным фактором в прогнозе восстановления фертильности после варикоцелэктомии.

Такие параметры, как сторона варикоцеле, ИМТ и объем яичек, которые некоторые авторы (Almekaty et al., 2019; Ates et al., 2019; Palmisano et al., 2019) считают важными для прогноза восстановления фертильности, в соответствии с нашими результатами не имеют значительного влияния на исходы варикоцелэктомии в плане восстановления фертильности.

4.2. Лабораторные предикторы восстановления фертильности мужчин с патозооспермией после коррекции варикоцеле

Исходные параметры эякулята многими авторами считаются достоверными предикторами эффективности варикоцелэктомии у бесплодных мужчин (Almekaty et al., 2019; Samplaski et al., 2017; Shomarufov et al., 2021), что соответствует нашим данным. По нашим данным, высоко клинически значимым предиктором восстановления фертильности после варикоцелэктомии является увеличение ЧППСЭ. При этом, ЧППСЭ является более достоверным индикатором фертильного статуса мужчины, нежели ЧПСЭ, что согласуется с выводами работ других авторов (Lemmens, 2016; Rhemrev et al., 2001; Tan et al., 2014). По нашим данным, если оценивать влияние варикоцелэктомии на качество спермы с помощью предложенного нами критерия «клинически значимого улучшения» (КЗУ), что соответствует увеличению ЧППСЭ на 12,5 млн, то такой результат после операции можно получить только у половины пациентов (50%). В этом плане интерес

представляет работа Q. Wang et al. (Wang et al., 2019), которые в своем мета-анализе указали на значимую корреляцию между исходными показателями ЧППСЭ и частотой естественных беременностей. Так, у мужчин с исходным ЧППСЭ более 20 млн частота естественных беременностей составила 55,4%, тогда как, у мужчин с исходным ЧППСЭ 1,5-5 млн частота беременности составила 26,8%. Это соответствует нашим данным, где у мужчин, ставших фертильными после варикоцелэктомии исходные цифры ЧППСЭ были значимо выше, чем у тех, чья фертильность после лечения не восстановилась (44 млн против 11 млн соответственно, $p < 0,05$).

Согласно нашим результатам, послеоперационное изменение ЧППСЭ может являться достоверным показателем восстановления реальной фертильности мужчины после коррекции варикоцеле. В зависимости от полученного результата через 3-6 месяцев после коррекции варикоцеле следует либо ожидать наступления естественного зачатия в течение года, либо рекомендовать паре применения протоколов ВРТ. По нашим данным, такой результат удается получить только у 50% пролеченных пациентов. При этом 2/3 прооперированных пациентов (67%), сообщивших о наступлении естественного зачатия после операции, достигли КЗУ. В остальных 33% случаев наступление беременности может быть связано с улучшением других функциональных характеристик сперматозоидов: снижением окислительного стресса, нормализацией акросомной реакции и протаминации, а также уменьшением фрагментации (Jensen et al., 2017). Также, необходимо отметить, что увеличение ЧППСЭ может носить U-образный характер: может быть максимальным при исходной медиане 15 млн (табл. 12: медиана исх. ЧППСЭ в гр. I – 15 млн) и минимальной при исходном ЧППСЭ менее 15 млн и более 28 млн. (табл. 12: медиана исх. ЧППСЭ в гр. II – 14 млн, и в гр. III – 28 млн). В последнем случае, вероятнее всего, что варикоцеле не являлся основной причиной мужской субфертильности, что, в свою очередь указывает на необходимость тщательного дообследования субфертильных мужчин с

клиническим варикоцеле и исходно высокими показателями спермограммы, в т.ч. исходно высоким ЧППСЭ.

В нашем исследовании мы также стремились изучить возможности индивидуальной оценки (у отдельно взятого пациента) значимость улучшения качества эякулята после варикоцелэктомии. Существует множество исследований (Machen et al., 2020; Smit et al., 2010), в которых предполагается, что увеличение ЧПСЭ на 50% по сравнению с исходным уровнем является значительным улучшением, но этот критерий играет ограниченную роль у пациентов с тяжелой олигозооспермией. Для индивидуальной оценки улучшения качества спермы после операции мы применили оригинальный расчетный критерий «клинически значимое улучшение» или КЗУ. Он определяется как увеличение ЧППСЭ на 12,5 миллиона – значение, рассчитанное на основе референсных значений спермограммы в соответствии с ВОЗ-2010 (World Health Organization, 2010). Практически половина (44%) пациентов с КЗУ спермы, сообщили о беременности в течение года после варикоцелэктомии. 67% беременностей наступили из-за КЗУ после коррекции варикоцеле.

4.3. Значение метода лигирования яичковых вен для коррекции патозооспермии при клиническом варикоцеле

В мета-анализе, подготовленном А. Agarwal et al. (Agarwal et al., 2007), было показано, что после микрохирургической варикоцелэктомии концентрация сперматозоидов увеличивалась в среднем на 9,7 млн/мл (95% ДИ: 7,34;12,08, $p < 0,00001$), а подвижность увеличивалась на 9,9% (95% ДИ: 4,90;14,95, $p = 0,0001$). Аналогично изменялась сперма после варикоцелэктомии с высоким лигированием: концентрация - на 12,0 млн/мл (95% ДИ: 5,71;18,35, $p = 0,0002$), подвижность - на 11,7% (от 95% ДИ: 4,33;19,12, $p = 0,002$). Улучшение морфологии спермы составляло 3,2% (95% ДИ: 0,72;5,60, $p = 0,01$) одинаково после микрохирургии и варикоцелэктомии с высоким лигированием. В только что вышедшем мета-анализе Н. Wang et al. (Wang et al., 2020) сравнили результаты микрохирургической и

лапароскопической варикоцелэктомии и показали, что концентрация сперматозоидов после микрохирургической операции стала больше, чем после лапароскопической на 3,0 (95% ДИ: 1,23;4,76), подвижность – на 2,4 (95% ДИ: 0,39;4,37); данные по морфологии в обзоре не представлены.

Сопоставление данных показывает, что в нашем исследовании наблюдалось более выраженное увеличение концентрации сперматозоидов, сходное изменение подвижности, но не было снижения процента патологических форм (хотя при лапароскопии произошло снижение на 4,4%, но статистически не значимое). Вероятно, это объясняется тем, что в нашей выборке было меньше пациентов с олигозооспермией, и больше с тератозооспермией.

Статистически значимое улучшение качества спермы в оперированных группах по сравнению с контрольной группой (наблюдения) и отсутствие различий между оперированными группами было предсказуемым. Но сравнение с группой пациентов, получавших нутриенты, показало, что различие было достоверным только для группы с лапароскопической варикоцелэктомией, но не микрохирургической (табл. 13). Применение критерия Es по отношению к количеству прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте показало, что он выше после лапароскопической операции, чем после микрохирургической: 0,70 и 0,44, соответственно, при 0,29 у получавших нутриенты и 0,22 в контрольной группе наблюдения (принято считать, что величина меньше 0,2 считается отсутствием эффекта, от 0,2 до 0,5 – слабым, от 0,5 до 0,8 - средним и больше 0,8 – сильным эффектом). Т.е. через 3 мес после операции лечебный эффект лапароскопической операции был больше, чем микрохирургической. Возможно, это связано, с тем, что в группе лапароскопической варикоцелэктомии исходно было больше пациентов с низкой концентрацией сперматозоидов (при равенстве средних медиана меньше, чем в других группах), поэтому после операции был достигнут более заметный эффект. Но A. Agarwal et al. (Agarwal et al., 2007) и при олигозооспермии показали несколько большее увеличение концентрации

после лапароскопии, чем микрохирургии (+12,0 млн/мл и +9,9 млн/мл, соответственно). Можно было предположить, что различие в эффекте может быть обусловлено различиями в выраженности варикоцеле. Только что опубликованный мета-анализ показал, в какой степени эффект варикоцелэктомии зависит от степени варикоцеле (Asafu-Adjei et al., 2020): увеличение средней концентрации сперматозоидов у мужчин с варикоцеле 1, 2, 2-3 и 3 степени составило 5,5, 8,9, 12,7 и 16,0 млн/мл, соответственно; среднее улучшение процента подвижных сперматозоидов - 9,6%, 10,6%, 10,8% и 17,7% соответственно (Asafu-Adjei et al., 2020). Но в наших исследованиях средняя степень варикоцеле составляла 1,70 в группе микрохирургической варикоцелэктомии и 1,44 – лапароскопической (табл.13), т. е. более выраженный эффект был получен при меньшей степени варикоцеле. Не было значимых различий и в частоте рецидивов. Поэтому возможным объяснением может быть то, что, микрохирургическая операция приводит к отеку в области семенного канатика, что в свою очередь, приводит к временному ухудшению кровоснабжения яичка и нарушению сперматогенеза. Если это так, то после микрохирургической операции мы получим более отсроченный эффект, чем после лапароскопической.

Наше сравнительное исследование показывает, что любая из выполняемых нами операций более эффективна, чем терапия нутриентами, когда имеет место снижение количества и подвижности сперматозоидов. Но по отношению к фрагментации ДНК выполнение микрохирургической варикоцелэктомии и назначение нутриентов дает одинаковый результат – снижение фрагментации ДНК на 5,5%. Es составил при этом 0,41, 0,35 и 0,41 в группах лапароскопии, микрохирургии и терапии нутриентами, соответственно. Следовательно, консервативная терапия нутриентами практически так же полезна, как варикоцелэктомия, когда имеют место нарушения фрагментации ДНК. Очевидно, положительный эффект и терапии, и варикоцелэктомии, на фрагментацию ДНК сперматозоидов связан с

уменьшением оксидативного стресса (Agarwal et al., 2019; Jensen et al., 2017; Божедомов В.А., Громенко Д. С., 2009).

Применению лекарственных препаратов для улучшения качества спермы у пациентов с варикоцеле был посвящен обзор Н. Garg et al. (Garg et al., 2016). Авторы отмечают, что подобно проблеме с эмпирической лекарственной терапией от идиопатического мужского бесплодия, эмпирическая медикаментозная терапия при бесплодии, связанном с варикоцеле, страдает от недостатка хорошо проведенных исследований, которые могли бы предложить высокий уровень доказательности. Тем не менее, показатели улучшения параметров спермы по сравнению плацебо достигают, по мнению авторов, 38–46% (Garg et al., 2016). Проблемой является не только малое число исследований в этом направлении, но и методические и фактические ошибки, допускаемые исследователями. В частности, в большом отечественном проспективном исследовании (Гамидов С.И., Овчинников Р.И., 2013) сравнили результаты микрохирургической варикоцелэктомии (n=728) с результатами консервативного лечения (n=107) и контрольной группой (n=56). Ожидаемо было показано, что варикоцелэктомия улучшает качество спермы, а именно: «привела к увеличению концентрации активно-подвижных сперматозоидов у 64,9%, доли морфологически нормальных сперматозоидов – у 45,1%» (Гамидов С.И., Овчинников Р.И., 2013). При этом в группе, получавших лекарственную терапию (кломифен цитрат, витамины А, Е, селен, L-карнитин, пентоксифиллин, антиоксиданты – дозы не указаны) концентрация увеличилась у 29,9%, доля подвижных категории А – у 10,3%, уменьшилось число патологических форм – у 0,9% пациентов. Но из законов статистики известно, что если какой-то показатель постоянно случайным образом меняется (например, любой показатель спермограммы (World Health Organization, 2010), то в отсутствии внешнего воздействия повторное значение с вероятностью примерно 50% будет или больше, или меньше исходного. Такие разнонаправленные и примерно одинаковые по величине изменения мы видим в контрольной группе в нашем

исследовании (рис. 16). Поэтому нет никакого разумного объяснения, почему в группе пациентов, получавших терапию широко применяемыми для лечения мужского бесплодия препаратами, в действительности не только не получили никакого улучшения, о чем пишут авторы, а, наоборот, произошло значительное ухудшение: если у 32 пациентов из 107 (29,9%) концентрация стала больше, то у 75 стала меньше, а по критерию знаков (Z) 75 из 107 - это статистически значимое ухудшение с $p < 0,001$. Еще более выраженное ухудшение соответствует описанным изменениям подвижности и морфологии. Недавний мета-анализ подтвердил, что терапия нутриентами улучшает результаты и после варикоцелэктомии (Wang et al., 2019).

4.4. Проблемы прогнозирования успешности варикоцелэктомии и разработки рекомендаций по лечению субфертильных мужчин с варикоцеле

В настоящее время имеются значимые, но довольно противоречивые данные по прогнозированию результатов лечения варикоцеле и все еще мало данных по инструментам для прогнозирования исходов улучшения фертильности при варикоцелэктомии. M. Samplaski et al. (Samplaski et al., 2014) в своем исследовании разработали различные номограммы для прогнозирования улучшения состояния спермы после варикоцелэктомии. Однако, в литературе отсутствуют данные об инструментах для прогнозирования наступления беременности после лечения варикоцеле. Проведенный в ходе исследования пошаговый дискриминантный анализ позволил нам выявить наиболее значимые предикторы (возраст мужчины, общая подвижность, послеоперационное увеличение ЧППСЭ) восстановления фертильности после варикоцелэктомии и разработать удобный инструмент (дискриминантную функцию) с высокой прогностической способностью (81%), чувствительностью (77%) и специфичностью (83%). Эту функцию можно использовать через 3-6 месяцев (особенно у мужчин зрелого возраста) после варикоцелэктомии для расчета индивидуальной вероятности наступления беременности (при отсутствии женского фактора бесплодия) в

зависимости от исходных клинических и лабораторных данных пациента. Значение дискриминантной функции можно рассчитать по вышеуказанной формуле, а затем сопоставить полученный результат со значением вероятности (в %) наступления беременности по Таблице 15. Полученные результаты помогают в индивидуальной оценке исходов варикоцелэктомии и принятии решения о естественном зачатии или использовании протоколов ВРТ.

Нами сформирована таблица, на основании которой можно предсказывать вероятность наступления беременности через 6-12 мес. после коррекции варикоцеле (Таблица 15). Например, если округленное значение дискриминантной функции будет равняться 1,2, то в этом случае, вероятность наступления естественного зачатия равняется примерно 80%.

Таблица 15

**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.

Нами также предложены пороговые значения для значимых предикторов (возраст 31 год, длительность бесплодия 38 мес., исходное ЧПСЭ 22 млн) при которых эффективность варикоцелэктомии может быть высокой, или, наоборот низкой.

Разными авторами предлагаются разные пороговые значения для возраста мужчины. Например, M. Yazdani et al. (Yazdani et al., 2015) в своем проспективном исследовании 85 субфертильных мужчин с варикоцеле, провели сравнительную оценку эффективности микрохирургической варикоцелэктомии, предварительно разделив пациентов на 2 группы: группа I – мужчины 30 лет и моложе, и группа II – старше 30 лет. По их данным, в целом, степень улучшения качества спермы и частота спонтанных беременностей в послеоперационном периоде в обеих группах были сопоставимыми ($p = 0,6$ для беременности). Однако, по данным Kimura et al. (Kimura et al., 2017) возраст старше 37 лет может быть сопряжен с более

низкой эффективностью коррекции варикоцеле (+17 млн для ЧППСЭ против +33 млн в группе мужчин 37 лет и младше, $p < 0,05$).

По длительности бесплодия также имеются различные мнения. По данным Ren et al. (Ren et al., 2020) у бесплодных мужчин с длительностью бесплодного брака более 2-х лет варикоцелэктомия может приводить к более худшим результатам чем у мужчин с длительностью бесплодия менее 2-х лет (частота беременности после операции: 28.6% против 56.6% (ОШ = 0.476, 95% ДИ = 0.242-0.937). Также, по данным M. Al-Ghazo et al. (Al-Ghazo et al., 2011) варикоцелэктомия приводит к меньшей частоте беременностей у мужчин с продолжительностью бесплодного брака более 6 лет, в отличие от тех, с длительностью бесплодия менее 3-х лет (26.32% против 37.3%, $p < 0,05$).

То же касается и исходного значения ЧППСЭ: некоторыми авторами предлагается более низкое пороговое значение, например, менее 5 млн (Masterson et al., 2019; Samplaski et al., 2017), некоторыми авторами более высокое как предиктор успешности коррекции варикоцеле (более 5 млн) (Al-Ghazo et al., 2011; Zhang et al., 2017). По нашим данным исходное пороговое значение ЧППСЭ равное или более 22 млн приводит к значимо лучшим результатам (частота беременности у пациентов с исходным ЧППСЭ 22 млн и более составила 47% против 15% у пациентов с исходно низким ЧППСЭ, $p < 0,01$) коррекции варикоцеле, что, в свою очередь, отличается от результатов вышеупомянутых авторов. В то же время наши данные соответствуют результатам Q. Wang et al. (Wang et al., 2019), где у пациентов с исходным ЧППСЭ более 20 млн частота беременности составила 55%.

Также, имеются данные по прогностической ценности таких факторов, как параметры УЗ доплерографии органов мошонки. Так, некоторыми авторами утверждается прогностическая роль такого показателя как длительность венозного рефлюкса и диаметра вен мошонки (Alshehri et al., 2015; Goren et al., 2016). Кроме того, многими авторами указывается на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов и оксидативного стресса как на

одних из важнейших патофизиологических механизмов развития мужской субфертильности и предикторов успешности коррекции варикоцеле (Abdelbaki et al., 2017; Ni et al., 2016).

С учетом вышеуказанного возникает понимание, о том, что несмотря на более чем полувековую историю изучения данной проблемы, до сих пор отсутствует единое мнение по поводу относительно небольшой (только 60-70% прооперированных отмечают улучшение качества спермы и 30-50% наступление беременности) и различной эффективности коррекции варикоцеле у различных групп мужчин. Это указывает на необходимость в продолжении и организации новых крупномасштабных хорошо спланированных исследований, а также об осторожном подходе в разработке различных клинических рекомендаций и показаний к коррекции варикоцеле у бесплодных мужчин с варикоцеле. Также, тенденции последних лет указывают на необходимость тщательного изучения прогностической роли таких факторов, как параметры УЗ доплерографии органов мошонки и уровень фрагментации ДНК сперматозоидов и оксидативного стресса, что является предметом наших дальнейших исследований.

Основными ограничениями нашего исследования явились небольшое количество привлеченных больных и невозможность сбора точных данных по состоянию здоровья партнерш (данные уточнялись путем устного опроса мужчин о состоянии репродуктивного здоровья их партнёрш). Тем не менее, полученные данные являются статистически высоко значимыми, что позволяет считать, что они могут быть экстраполированы на всю выборку мужчин из бесплодных пар, у которых варикоцеле является единственной выявленной причиной снижения фертильности.

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 нутриентная терапия. При этом эффективность коррекции варикоцеле зависит от многих клинико-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. Также, нами планируется проведение дальнейших клинических исследований с большим количеством привлеченных пациентов для объективной оценки клинической валидности данного алгоритма.

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 схожему 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 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 (\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 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.

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, варикоцелэктомияю как патогенетически 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 СОКРАЩЕНИЙ

АОРМ – Американское Общество Репродуктивной Медицины

АСАТ – антиспермальные антитела

АУА – Американская Урологическая Ассоциация

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВСВ – внутренняя семенная вена

ГС – гроздьевидное сплетение

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕАУ – Европейская Ассоциация Урологов

ИМТ – индекс массы тела

ИФДНК – индекс фрагментации ДНК сперматозоидов

КЗУ – клинически значимое улучшение

МНОЦ МГУ – Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

НОА – необструктивная азооспермия

ОАТ – олигоастенотератозооспермия

ОШ – отношение шансов

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РСНПМЦУ – Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧПСЭ – число подвижных сперматозоидов в эякуляте

ЧППСЭ – число прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте

AUC – area under curve

AZF – azoospermia factor

MAR – mixed antiglobulin reaction

ROC – receiver operating characteristic

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахвледиани Н.Д. Субклиническое варикоцеле: критерии постановки диагноза, роль в развитии мужского бесплодия, современный подход к лечению/ Ахвледиани Н.Д., Чернушенко А.С., Рева И.А., Пушкарь Д.Ю.// Акушерство и гинекология. – 2020. – № 11. – С. 71–76.
2. Байчоров Э.Х. Влияние хирургического лечения варикоцеле на показатели сперматогенеза в подростковом возрасте/ Байчоров Э.Х., Панченко И.А., Панченко Р.И., Шипилов А.И.// Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19. № 1. – С. 36–40.
3. 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.
4. Божедомов В.А. Варикоцеле и репродуктивная функция: возможности коррекции патозооспермии (данные проспективного сравнительного исследования)/ Божедомов В.А., Шомаруфов А.Б., Божедомова Г.Е., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Сорокин Н.И., Камалов А.А.// Урология. – 2021. – № 2. – С. 62–68.
5. Божедомов В.А. Оксидативный стресс спермато-зоидов в патогенезе мужского бесплодия/ Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др.// Урология. – 2009. – № 2. – С. 51–56.
6. Гамидов С.И. Влияние микрохирургической варикоцелэктомии на сексуальную функцию мужчин с бесплодием / Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Щербаков Д.В., Ижбаев С.Х. // Вестник урологии. – 2015. – № 1. – С. 3–14.
7. Гамидов С.И. Тактика ведения бесплодных муж-чин при варикоцеле: сравнительный анализ различных методов лечения/ Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др.// Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 77–83.
8. Гасанова Э.Н. Операция Мармара при варикоцеле у подростков/ Гасанова Э.Н., Григорьева М.В., Саруханян О.О., Телешов Н.В., Батунина И.В.// Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 8. – № S2. – С. 30–31.
9. Гасанова Э.Н. Микрохирургическая варикоцелэктомия подпаховым

доступом у детей и подростков/ Гасанова Э.Н. // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23. – № 6. – С. 419–420.

10. Евдокимов В.В. Варикоцеле у детей и подростков/ Евдокимов В.В., Захариков С.В., Кастрикин Ю.В. // Лечение и профилактика. – 2017. – № 1(21). – С. 53–56.

11. Капто А.А. Эндovasкулярная хирургия подвздошных вен при двустороннем варикоцеле и варикозной болезни вен органов малого таза у мужчин/ Капто А.А. // Урологические ведомости. 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 11–17.

12. Капто А.А. Диагностическая значимость флеботонометрии при определении показаний к рентгеноэндovasкулярной ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их компрессии у пациентов с варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза/ Капто А.А. // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21. – № 1. – С. 29–41.

13. Лоран О.Б. Выбор метода хирургической коррекции варикоцеле с учетом особенностей венозной гемодинамики/ Лоран О.Б., Сокольщик М.М., Гагарина С.В., Стойко Ю.М., Голицын А.В.// Урология. – 2006. – Т. 24. – № 5. – С. 9.

14. Муслимов Ш.Т. Сравнение результатов лапароскопической и микрохирургической варикоцелэктомии/ Муслимов Ш.Т., Богданов А.Б. // Урология. – 2011. – № 6. – С. 83–87.

15. Никитин О.Д. Эффективность оперативного лечения варикоцеле в плане восстановления репродуктивной функции./ Никитин О.Д., Базалицкая С.В.//Клінічна хірургія. – 2013. – Т. 63. – № 10. – С. 6.

16. Попова А. Ю. Варикоцеле и необструктивная азооспермия – с чего начать?/ Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Наумов Н.П., Гасанов Н.Г. // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18. – № 4. – С. 77–80.

17. Сизонов В.В. Варикоцелэктомия у подростков - кого и когда надо оперировать/ Сизонов В. В., Макаров А. Г., Крамаров А. И., Коган М. И. // Урология. – 2015. – № 2. – С. 107–111.

18. 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.

19. Яцык С.П. Влияние оперативного лечения варикоцеле у подростков на состояние гематотестикулярного барьера/ Яцык С.П., Тарзян А.О., Семикина Е.Л., Жамынчиев Э.К., Русаков А.А., Абрамов К.С., Зубкова И.В. // Педиатрия. – 2017. – Т. Приложение. – № 2. – С. 66–68.

20. Abdel-Meguid T.A. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial / Abdel-Meguid T.A., Al-Sayyad A., Tayib A., Farsi H.M. // *European Urology* – 2011. – Т. 59 – № 3 – С.455–461.

21. Abdelbaki S.A. The impact of coexisting sperm DNA fragmentation and seminal oxidative stress on the outcome of varicocelectomy in infertile patients: A prospective controlled study / Abdelbaki S.A., Sabry J.H., Al-Adl A.M., Sabry H.H.// *Arab Journal of Urology* – 2017. – Т. 15 – № 2 – С.131–139.

22. Agarwal A. Efficacy of Varicocelectomy in Improving Semen Parameters: New Meta-analytical Approach / Agarwal A., Deepinder F., Cocuzza M., et al. // *Urology* – 2007. – Т. 70 – № 3 – С.532–538.

23. Agarwal A. et al. Reactive oxygen species and sperm DNA damage in infertile men presenting with low level leukocytospermia/ Agarwal A., Mulgund A., Alshahrani S., et al.// *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – V. 12. – № 1. – P. 12:126.

24. Agarwal A. A schematic overview of the current status of male infertility practice / Agarwal A., Majzoub A., Parekh N., Henkel R. // *World Journal of Men's Health* – 2019. – Т. 37 – № 3 – С.308–322.

25. Akbay E. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents / Akbay E., Çayan S., Doruk E., Duce M.N., Bozlu M. // *BJU International* – 2000. – Т. 86 – № 4 – С.490–493.

26. Al-Adl A.M. The influence of antisperm antibodies, intratesticular haemodynamics and the surgical approach to varicocelectomy on seminal variables/ Al-Adl A.M., El-Karamany T., Issa H., Zaazaa M. // *Arab Journal of Urology* – 2014. – Т. 12 – № 4 – С.309–317.

27. Al-Ghazo M.A. Does the duration of infertility affect semen parameters and pregnancy rate after varicocelectomy? A retrospective study / Al-Ghazo M.A., Ghalayini I.F., Al-Azab R.S., Bani-Hani I., Daradkeh M.S. // *International Braz J Urol* – 2011. – Т. 37 – № 6 – С.745–750.

28. Almekaty K. The role of artery-preserving varicocelectomy in subfertile men with severe oligozoospermia: a randomized controlled study/ Almekaty K.,

Zahran M.H., Zoeir A., Minhas S., Salem K.// *Andrology* – 2019. – T. 7 – № 2 – C.193–198.

29. Alshehri F.M. Preoperative duplex ultrasound parameters predicting male fertility after successful varicocelectomy / Alshehri F.M., Akbar M.H., Altwaigri A.K., AlThaqafi O.J. // *Saudi Medical Journal* – 2015. – T. 36 – № 12 – C.1439–1445.

30. Asafu-Adjei D. Systematic Review of the Impact of Varicocele Grade on Response to Surgical Management / Asafu-Adjei D., Judge C., Deibert C.M., Li G., Stember D., Stahl P.J. // *The Journal of urology* – 2020. – T. 203 – № 1 – C.48–56.

31. Ates E. et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic predictor after microsurgical subinguinal varicocelectomy/ Ates E., Ucar M., Keskin M.Z., Gokce A. // *Andrologia*. – 2019. – V. 51. – № 2. – e13188.

32. Awati S. Factors predicting early improvement in semen parameters following varicocele surgery/ Awati S.// *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* – 2014. – T. 3 – № 4 – C.1027.

33. Baazeem A. Microsurgical varicocelectomy for infertile men with oligospermia: Differential effect of bilateral and unilateral varicocele on pregnancy outcomes/ Baazeem A., Boman J.M., Libman J., Jarvi K., Zini A.// *BJU International* – 2009. – T. 104 – № 4 – C.524–528.

34. Baazeem A. Varicocele and male factor infertility treatment: A new meta-analysis and review of the role of varicocele repair // *Eur. Urol.* – 2011. – T. 60. – № 4. – 796–808c.

35. Baker K. Pregnancy after varicocelectomy: Impact of postoperative motility and DFI / Baker K., McGill J., Sharma R., Agarwal A., Sabanegh E. // *Urology* – 2013. – T. 81 – № 4 – C.760–766.

36. Barratt C.L.R. The diagnosis of male infertility: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities / Barratt C.L.R., Björndahl L., Jonge C.J. De, et al. // *Human Reproduction Update* – 2017. – T. 23 – № 6 – C.660–680.

37. Benoff S. Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: Correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers) / Benoff S., Hauser R., Marmar J.L., et al.// *Molecular Medicine* – 2009. – T. 15 – № 7–8 – C.248–262.

38. Bisceglie C. Di Follow-up of varicocele treated with percutaneous retrograde sclerotherapy: Technical, clinical and seminal aspects / Bisceglie C. Di, Fornengo R., Grosso M., et al. // *Journal of Endocrinological Investigation* – 2003. – T. 26 – № 11 – C.1059–1064.

39. Bolat M.S. The impact of age on fertility rate in patients who underwent microsurgical varicocelectomy// *Andrologia*. – 2019. – V. 51. – № 4. – P. 1–8.

40. Bozhedomov V.A. et al. The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicocelectomy // *Andrology*. – 2014. – V. 2. – № 6. – P. 847–855.

41. Bronson R.A., Cooper G.W., Rosenfeld D.L. Autoimmunity to spermatozoa: Effect on sperm penetration of cervical mucus as reflected by postcoital testing // *Fertil. Steril.* – 1984. – V. 41. – № 4. – P. 609–614.

42. Cantoro et al. Percentage change of FSH value: New variable to predict the seminal outcome after varicocelectomy // *Andrologia*. – 2015. – V. 47. – № 4. – P. 412–416.

43. Cayan S, Kadioglu A, Orhan I, Kandirali E, Tefekli A T. S. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele // *BJU Int.* – 1999. – V. 84. – P. 1046–1049.

44. Çayan S. et al. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? // *J Urol.* – 2002. – V.167. – № 4. – 1749-1752.

45. Çayan S., Şahin S., Akbay E. Paternity Rates and Time to Conception in Adolescents with Varicocele Undergoing Microsurgical Varicocele Repair vs Observation Only: A Single Institution Experience with 408 Patients // *J. Urol.* – 2017. – V. 198. – № 1. – P. 195–201.

46. Çayan S., Shavakhabov S., Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele review in infertile men: A meta-analysis to define the best technique// *J. Androl.* – 2009. – V. 30. – № 1. – P. 33–40.

47. Chen S.S. et al. Predictive factors of successful redo varicocelectomy in infertile patients with recurrent varicocele// *Andrologia*. – 2014. – V. 46. – № 7. – P. 738–743.

48. Chen S.S., Chen L.K. Predictive factors of successful varicocelectomy in infertile patients // *Urol. Int.* – 2011. – V. 86. – № 3. – P. 320–324.

49. Cho C. L., Esteves S.C., Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation // *Asian J. Androl.* – 2016. – V. 18. – № 2. – P. 186–193.

50. Clavijo R. I., Carrasquillo R., Ramasamy R. Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men // *Fertil. Steril.* – 2017. – V. 108. – № 3. – P. 364–369.

51. Comhaire F., Kunnen M., Nahoum C. Radiological anatomy of the internal spermatic vein(s) in 200 retrograde venograms. // *Int. J. Androl.* – 1981. – V. 4. – № 1–6. – P. 379–387.

52. Coolsaet B. L. R. A. The varicocele syndrome: Venography determining the optimal level for surgical management // *J. Urol.* 1980. – V. 124. – № 6. – P. 833–838.

53. Dadfar M. et al. Pre-operative serum level of inhibin B as a predictor of spermatogenesis improvement after varicocelectomy // *Urol. J.* – 2010. – V. 7. – № 2. – P. 110–114.

54. Damsgaard J. et al. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries // *Eur. Urol.* – 2016. – V. 70. – № 6. – P. 1019–1029.

55. Ding H. et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: A meta-analysis of randomized controlled trials // *BJU Int.* – 2012. – V. 110. – № 10. – P. 1536–1542.

56. Dohle et al. G., Rotterdam E. M. Does varicocelectomy result in more spontaneous pregnancies? // *J Urol.* – 2010. – V.S1. – P. 173-174.

57. Dubin J. M. et al. Men With Severe Oligospermia Appear to Benefit From Varicocele Repair: A Cost-effectiveness Analysis of Assisted Reproductive Technology // *Urology.* – 2018. – V. 111. – P. 99–103.

58. Dubin L., Amelar R. D. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. // *Fertil. Steril.* – 1970. – V. 21. – № 8. – P. 606–609.

59. Elbardisi H. et al. Does varicocelectomy improve semen in men with azoospermia and clinically palpable varicocele? // *Andrologia.* – 2020. – V. 52. – № 2. – P. e13486.

60. Elbendary M. A., Elbadry A. M. Right subclinical varicocele: how to manage in infertile patients with clinical left varicocele? // *Fertil. Steril.* – 2009. – V. 92. – № 6. – P. 2050–2053.

61. Enatsu et al. N. et al. Clinical outcome of microsurgical varicocelectomy in infertile men with severe oligozoospermia // *Urology*. – 2014. – V. 83. – № 5. – P. 1071–1074.

62. Erdogan O., Ok F., Carkci S. What is the role of pre-operative blood parameters in forecasting varicocelectomy success? // *Andrology*. – 2021. – V. 9. – № 3. – P. 916–921.

63. Erenpreiss J. et al. Effect of leukocytospermia on sperm DNA integrity: A negative effect in abnormal semen samples // *J. Androl.* – 2002. – V. 23. – № 5. – P. 717–723.

64. Esteves et al. S. C., Oliveira F. – V., Bertolla R. – P. Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele // *J. Urol.* – 2010. – V. 184. – № 4. – P. 1442–1446.

65. Fujisawa et al. M. et al. Significance of serum inhibin B concentration for evaluating improvement in spermatogenesis after varicocelectomy // *Hum. Reprod.* – 2001. – V. 16. – № 9. – P. 1945–1949.

66. Fujisawa M., Ishikawa T., Takenaka A. The efficacy of bilateral varicocelectomy in patients with palpable bilateral varicoceles: Comparative study with unilateral varicocele // *Urol. Res.* – 2003. – V. 31. – № 6. – P. 407–409.

67. G. Ollandini, C. Trombetta G. M. et al. Should older patients be offered varicocele correction to improve their fertility? // *Andrology*. – 2014. – V. 2. – № 3. – P. 402–407.

68. Garg H., Kumar R. An update on the role of medical treatment including antioxidant therapy in varicocele // *Asian J. Androl.* – 2016. – V. 18. – № 2. – P. 222–228.

69. Garolla A, Torino M, Miola P, Caretta N, Pizzol D, Menegazzo M, Bertoldo A F. C. Twenty-Four-Hour Monitoring of Scrotal Temperature in Obese Men and Men with a Varicocele as a Mirror of Spermatogenic Function // *Hum. Reprod.* – 2015. – V. 30. – P. 1006–1013.

70. Ghanem M.A. et al. The predictive value of the platelet volume parameters in evaluation of varicocelectomy outcome in infertile patients // *Andrologia*. – 2020. – V. 52. – № 5. – P. e13574.

71. Giagulli V.A., Carbone M.D. Varicocele correction for infertility: Which patients to treat? // *Int. J. Androl.* – 2011. – V. 34. – № 3. – P. 236–241.

72. Goldstein M. et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: An artery and lymphatic sparing technique // *J. Urol.* – 1992. – V. 148. – № 6. – P. 1808–1811.

73. Goren M.R. et al. Can we predict the outcome of varicocelectomy based on the duration of venous reflux? // *Urology.* – 2016. – V. 88. – P. 81–86.

74. Grasso M. et al. Bilateral Varicocele: Impact of right spermatic vein ligation on Fertility. // *J Urol.* – 1995. – V. 153. – № 6. – P.1847–1848.

75. Harnisch B.A. Predictors of success after microscopic subinguinal varicocelectomy // *Fertil. Steril.* – 2014. – V. 102. – № 3. – P. e348.

76. Hassanzadeh-Nokashty H.M. et al. Effect of age on semen parameters in infertile men after varicocelectomy // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2011. – P. 333.

77. Hsiao W. et al. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelectomy // *J. Urol.* – 2011. – V. 185. – № 2. – P. 620–625.

78. Huang H.C. Prognostic factors for successful varicocelectomy to treat varicocele-associated male infertility / Huang H.C., Huang S.T., Chen Y., Hsu Y.C., Chang P.C., Hsieh M.L. // *Reproduction, Fertility and Development* – 2014. – T. 26 – № 3 – C.485–490.

79. Hussein A.F. The Role of Color Doppler Ultrasound in Prediction of the Outcome of Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy / Hussein A.F. // *Journal of Urology* – 2006. – T. 176 – № 5 – C.2141–2145.

80. Ishikawa T. Varicocele ligation on free testosterone levels in infertile men with varicocele / Ishikawa T., Fujisawa M. // *Archives of Andrology* – 2004. – T. 50 – № 6 – C.443–448.

81. Ishikawa T. Effect of age and grade on surgery for patients with varicocele / Ishikawa T., Fujisawa M. // *Urology* – 2005. – T. 65 – № 4 – C.768–772.

82. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years./ Ivanissevich O. // *The Journal of the International College of Surgeons* – 1960. – T. 34 – C.742–755.

83. Jarow J.P. Best practice policies for male infertility. / J. P. Jarow, I. D. Sharlip, A. M. Belker, et al. // *J Urol.* – 2002. – V. 167. – № 5. – P.2138-44.

84. Jensen C. F. S. et al. Varicocele and male infertility // *Nat. Rev. Urol.* – 2017. – V. 14. – № 9. – P. 523–533.

85. Jequier A.M. Who Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Male / Jequier A.M. // *The Obstetrician & Gynaecologist* – 2000. – T. 2 – № 4 – C.55–55.

86. Jung A. Influence of genital heat stress on semen quality in humans/ Jung A., Schuppe H. C.// *Andrologia*. – 2007. – V. 39. – № 6. – P. 203–215.

87. Jungwirth A. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men / Jungwirth A., Göğüs C., Hauser W., Gomahr A., Schmeller N., Aulitzky W., Frick J. // *Andrologia* – 2001. – T. 33 – № 2 – C.71–74.

88. Jungwirth A. et al. EAU Guidelines on Male Infertility. Edn presented at the 4th EAU Annual Meeting in Barcelona, in EAU Guidelines, E.G. Office, Editor. 2019, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. // – 2019.

89. Kadioglu T.C. Microscopic varicocelectomy significantly decreases the sperm DNA fragmentation index in patients with infertility / Kadioglu T.C., Aliyev E., Celtik M. // *BioMed Research International* – 2014. – T. 2014.

90. Kamal K.M. Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: Influence of initial semen quality on pregnancy rates / Kamal K.M., Jarvi K., Zini A.// *Fert and Ster* – 2001. – T. 75 – № 5 – C.1013–1016.

91. Keel B.A. Within- and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors / Keel B.A.// *Fertility and Sterility* – 2006. – T. 85 – № 1 – C.128–134.

92. Kimura M. Age is a significant predictor of early and late improvement in semen parameters after microsurgical varicocele repair / Kimura M., Nagao K., Tai T., Kobayashi H., Nakajima K. // *Andrologia* – 2017. – T. 49 – № 3.

93. Kirby E.W. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis / Kirby E.W., Wiener L.E., Rajanahally S., et al. // *Fertility and Sterility* – 2016. – T. 106 – № 6 – C.1338–1343.

94. Kiuchi H. Predictive factors associated with successful varicocele repair a study of 139 infertile men with varicocele / Kiuchi H., Koga M., Hirai T., et al. // *Japanese Journal of Urology* – 2005. – T. 96 – № 4 – C.480–486.

95. Kondo Y. Predictors of improved seminal characteristics by varicocele repair / Kondo Y., Ishikawa T., Yamaguchi K., Fujisawa M. // *Andrologia* – 2009. – T. 41 – № 1 – C.20–23.

96. Kroese A.C. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men / Kroese A.C., Lange N.M. de, Collins J., Evers J.L. // Cochrane Database of Systematic Reviews – 2012.

97. Lanfranco F. Gonadal Imaging in Endocrine Disorders / Lanfranco F., Motta G. // Frontiers of Hormone Research – 2016. – T. 45 – C.80–96.

98. Lee J.D. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 α in the internal spermatic vein of patients with varicocele / Lee J.D., Jeng S.Y., Lee T.H. // Journal of Urology – 2006. – T. 175 – № 3 – C.1045–1048.

99. Lemmens L. Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination / Lemmens L., Kos S., Beijer C., et al. // Fert and Ster – 2016. – T. 105 – № 6 – C.1462–1468.

100. Lenk S. Comparison of Different Methods of Treating Varicocele/ Lenk S., Fahlenkamp D., Glied V., Lindeke A. // Journal of Andrology – 1994. – T. 15 – № 6 S – C.34S-37S.

101. Li F. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: A meta-analysis / Li F., Chiba K., Yamaguchi K., Okada K., Matsushita K., Ando M., Yue H., Fujisawa M. // Urology – 2012. – T. 79 – № 6 – C.1340–1345.

102. Li F. Significant improvement of sperm DNA quality after microsurgical repair of varicocele / Li F., Yamaguchi K., Okada K., et al. // Systems Biology in Reproductive Medicine – 2012. – T. 58 – № 5 – C.274–277.

103. Libman J. Beneficial Effect of Microsurgical Varicocelectomy is Superior for Men With Bilateral Versus Unilateral Repair / Libman J., Jarvi K., Lo K., Zini A. // Journal of Urology – 2006. – T. 176 – № 6 – C.2602–2605.

104. Lomboy J.R. The Varicocele: Clinical Presentation, Evaluation, and Surgical Management / Lomboy J.R., Coward R.M. // Seminars in Interventional Radiology – 2016. – T. 33 – № 3 – C.163–169.

105. Machen G.L. Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility / Machen G.L., Johnson D., Nissen M.A., Naber E., Sandlow J.I. // Andrologia – 2020. – T. 52 – № 2.

106. Machen G.L. Extended indications for varicocelectomy / Machen G.L., Sandlow J.I. // F1000Research – 2019. – T. 8 – C.1579.

107. MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. / MacLeod J. // Fertility and sterility – 1965. – T. 16 – № 6 – C.735–757.

108. Madhusoodanan V. Preoperative follicle-stimulating hormone: A factor associated with semen parameter improvement after microscopic subinguinal varicocelectomy/ Madhusoodanan V., Blachman-Braun R., Patel P., et al.// Canadian Urological Association Journal – 2020. – T. 14 – № 1.

109. Ghanaie M. et al. Effects of Varicocele Repair on Spontaneous First Trimester Miscarriage A Randomized Clinical Trial // Urol J. – 2012. – V.9. – № 2. – P. 505-13.

110. Marks, J.L. Predictive parameters of successful varicocele repair / Marks, J. L., McMahan, R., Lipshultz L.I. // Journal of Urology – 1986. – T. 136 – № 3 – C.609–612.

111. Marmar J.L. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information / Marmar J.L. // Human Reproduction Update – 2001. – T. 7 – № 5 – C.461–472.

112. Masterson T.A. Time to improvement in semen parameters after microsurgical varicocelectomy in men with severe oligospermia / Masterson T.A., Greer A.B., Ramasamy R. // Can Urol As Jour – 2019. – T. 13 – № 3 – C.E66–E69.

113. Matkov T.G. Preoperative semen analysis as a predictor of seminal improvement following varicocelectomy / Matkov T.G., Zenni M., Sandlow J., Levine L.A. // Fertility and Sterility – 2001. – T. 75 – № 1 – C.63–68.

114. Mehraban D. Ultrasonic predictors of improved seminal parameters after bilateral laparoscopic varicocelectomy/ Mehraban D., Taghdiri M., Nategh S., Ahmadzadeh A., Ranjbarnovin N., Taheri A.P.H.// International Urology and Nephrology – 2012. – T. 44 – № 4 – C.1121–1125.

115. Miersch W.D.E. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results / Miersch W.D.E., Schoeneich G., Winter P., Buszello H. // British Journal of Urology – 1995. – T. 76 – № 5 – C.636–638.

116. Milathianakis K. Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: The effect of spermatic vein ligation on fertility / Milathianakis K., Grasso M., Lania C., Castelli M., Galli L., Franzoso F., Rigatti P. // BJU International – 2000. – T. 85 – № 6 – C.305–307.

117. Naughton C.K. Pathophysiology of varicoceles in male infertility / Naughton C.K., Nangia A.K., Agarwal A. // Human Reproduction Update – 2001. – T. 7 – № 5 – C.473–481.

118. Ni K. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocele / Ni K., Steger K., Yang H., Wang H., Hu K., Zhang T., Chen B. // *Andrology* – 2016. – T. 4 – № 5 – C.816–824.

119. Nieschlag E. Update on treatment of varicocele: Counselling as effective as occlusion of the vena spermatica / Nieschlag E., Hertle L., Fishedick A., Abshagen K., Behre H.M. // *Hum Rep* – 1998. – T. 13 – № 8 – C.2147–2150.

120. Nieschlag E., Behre H., Nieschlag et al. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. // Berlin: – 2010. Publ. Verlag. – P. 1–629.

121. O'Brien J.H. Microsurgical varicocelectomy for infertile couples with advanced female age: Natural history in the era of ART/ O'Brien J.H., Bowles B., Kamal K.M., Jarvi K., Zini A.// *Journal of Andr* – 2004. – T. 25 – № 6 – C.939–943.

122. Öğreden E. Comparison of response to treatment of unilateral and bilateral varicocelectomy / Öğreden E., Oğuz U., Çirakoğlu A., Demirelli E., Benli E., Yalçın O. // *Turkish Journal of Medical Sciences* – 2017. – T. 47 – № 1 – C.167–171.

123. Ok F. Can preoperative gonadotropin and testosterone levels predict the success of varicocelectomy? / Ok F., Erdogan O., Durmus E. // *Andrologia* – 2020. – T. 52 – № 11 – C.1–8.

124. Okuyama A. Factors affecting fertility after varicocelectomy / Okuyama A., Itatani H., Mizutani S., Sonoda T., Matsumoto K. // *European Urology* – 1980. – T. 6 – № 4 – C.214–217.

125. Ortapamuk H. Hemodynamic evaluation of varicocele: the role of scrotal scintigraphy and Doppler ultrasonography in the prediction of postoperative seminal improvement/ H. Ortapamuk, U. Yener Tekdogan, S. Naldoken, et al. – 2005.– 529–534c.

126. Ou N. Bilateral is superior to unilateral varicocelectomy in infertile men with bilateral varicocele: Systematic review and meta-analysis/ Ou N., Zhu J., Zhang W., et al. // *Andrologia* – 2019. – T. 51 – № 11.

127. Ozbek E. Increased nitric oxide production in the spermatic vein of patients with varicocele / Ozbek E., Turkoz Y., Gokdeniz R., Davarci M., Ozugurlu F. // *European Urology* – 2000. – T. 37 – № 2 – C.172–175.

128. Ozden C. Effect of varicocele on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele/ Ozden C., Ozdal O.L., Bulut S. et al.// Scand Journal of Urol and Nephrol – 2008. – T. 42 – № 5 – C.441–443.

129. Pagani R.L. Microsurgical varicocele ligation: surgical methodology and associated outcomes/ Pagani R.L., Ohlander S.J., Niederberger C.S. // Fertil. Steril. – 2019. – V. 111. – № 3. – P. 415–419.

130. Paick S. Varicocele and testicular pain: A review/ Paick S., Choi W. S. // World J. Men's Heal. – 2019. – V. 37. – № 1. – P. 4–11.

131. Pallotti F. Varicocele and semen quality: a retrospective case–control study of 4230 patients from a single centre / Pallotti F., Paoli D., Carlini T., et al.// Journal of Endocrinological Investigation – 2018. – T. 41 – № 2 – C.185–192.

132. Palmisano F. Clinical factors affecting semen improvement after microsurgical subinguinal varicocele: Which subfertile patients benefit from surgery? / Palmisano F., Moreno-Mendoza D., Ievoli R., et al. // European Urology Supplements – 2019. – T. 18 – № 9 – C.e3332.

133. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report/ Palomo A. // J. Urol. – 1949. – V. 61. – № 3. – P. 604–607.

134. Pasqualotto F.F. Relationship between the number of veins ligated in a varicocele with testicular volume, hormonal levels and semen parameters outcome / Pasqualotto F.F., Lucon A.M., Góes P.M. De, et al. // Journal of Assisted Reproduction and Genetics – 2005. – T. 22 – № 6 – C.245–249.

135. Peng J. Spontaneous pregnancy rates in Chinese men undergoing microsurgical subinguinal varicocele and possible preoperative factors affecting the outcomes / Peng J., Zhang Z., Cui W., Yuan Y., Song W., Gao B., Xin Z., Zhu S. // Fertility and Sterility – 2015. – T. 103 – № 3 – C.635–639.

136. Philips B. Last updated by Howick J. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)/ Philips B, Ball C, Sackett D., et al. – 2021.

137. Pierik F.H. Improvement of sperm count and motility after ligation of varicoceles detected with colour Doppler ultrasonography/ F.H. Pierik, J.T. Vreeburg, T.H. Stijnen, et al. – 1998. – 256–260c.

138. Pisco J.M. Percutaneous sclerotherapy of varicocele / Pisco J.M., Basto I., Batista A.M., Pereira N.M., Dias J.R., Silva H., Silva M.M. // Acta Medica Portuguesa – 1992. – T. 5 – № 9 – C.477–481.

139. Redmon J.B. Semen and reproductive hormone parameters in fertile men with and without varicocele / Redmon J.B., Drobnis E.Z., Sparks A., Wang C., Swan S.H. // *Andrologia* – 2019. – T. 51 – № 10.

140. Redmon J.B. Varicocele - The most common cause of male factor infertility? / Redmon J.B., Carey P., Pryor J.L. // *Human Reproduction Update* – 2002. – T. 8 – № 1 – C.53–58.

141. Ren W. Infertility duration and pre-operative sperm progressive motility are significant factors of spontaneous pregnancy after varicocele repair / Ren W., Qu J., Xue B., Hu J., Zu X. // *Am. J. of Rep. Imm.* – 2020. – № July – C.1–7.

142. Reşorlu B. The significance of age on success of surgery for patients with varicocele / Reşorlu B., Kara C., Şahin E., Ünsal A. // *International Urology and Nephrology* – 2010. – T. 42 – № 2 – C.351–356.

143. Rhemrev J.P. et al. The postwash total progressively motile sperm cell count is a reliable predictor of total fertilization failure during in vitro fertilization treatment // *Fertility and Sterility*. – 2001. – V.76. – № 5. – P. 884–891.

144. Said S.A. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics / Said S.A., Aribarg A., Virutamsen P., et al. // *Fertility and Sterility* – 1992. – T. 57 – № 6 – C.1289–1293.

145. Salonia A. EAU Guidelines. Sexual and Reproductive Health / 2020. / Salonia A. (Chair), Bettocchi C., Carvalho J. et al. // Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam – 2020. – T. ISBN 978-9.

146. Samplaski M.K. Nomograms for predicting changes in semen parameters in infertile men after varicocele repair / Samplaski M.K., Yu C., Kattan M.W., Lo K.C., Grober E.D., Zini A., Lau S., Jarvi K.A. // *Fertility and Sterility* – 2014. – T. 102 – № 1 – C.68–74.

147. Samplaski M.K. Varicocelectomy to “upgrade” semen quality to allow couples to use less invasive forms of assisted reproductive technology / Samplaski M.K., Lo K.C., Grober E.D., Zini A., Jarvi K.A. // *Fertility and Sterility* – 2017. – T. 108 – № 4 – C.609–612.

148. Samplaski M.K. Prognostic factors for a favorable outcome after varicocele repair in adolescents and adults // *Asian J. Androl.* – 2016. – T. 18. – № 2. – 217–221c.

149. Sarteschi M. Lo studio del varicocele con eco-color-Doppler / Sarteschi M., Paoli R., Bianchini M., Menchini Fabris G.F. // *Giornale Italiano di Ultrasonologia* – 1993. – T. 4 – № 2 – C.43–49.
150. Saypol D. Varicocele / Saypol D. // *J Androl* – 1981. – T. 2 – C.61–71.
151. Schepper A. de «Nutcracker» phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney / Schepper A. de // *Journal Belge de Radiologie* – 1972. – T. 55 – № 5 – C.507–511.
152. Scherr D. Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles / Scherr D., Goldstein M. // *Journal of Urology* – 1999. – T. 162 – № 1 – C.85–88.
153. Shabana W. Predictors of improvement in semen parameters after varicocelectomy for male subfertility: A prospective study / Shabana W., Teleb M., Dawod T., Elsayed E., Desoky E., Shahin A., Eladl M., Sorour W. // *Canadian Urological Association Journal* – 2015. – T. 9 – № 9–10 – C.E579–E582.
154. Shindel A.W. Does the Number and Size of Veins Ligated at Left-Sided Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy Affect Semen Analysis Outcomes? / Shindel A.W., Yan Y., Naughton C.K. // *Urology* – 2007. – T. 69 – № 6 – C.1176–1180.
155. Shomarufov A.B. Prediction of reproductive function recovery after microsurgical varicocelectomy in men from infertile couples: Clinical and laboratory predictors/ Shomarufov A.B., Bozhedomov V.A., Akilov F.A. et al.// *Andrologia*. – 2021. – V. 53. – № 8. – P. e14101.
156. Sigmund G. Idiopathic varicoceles: Feasibility of percutaneous sclerotherapy / Sigmund G., Bähren W., Gall H., Lenz M., Thon W. // *Radiology* – 1987. – T. 164 – № 1 – C.161–168.
157. Smit M. Decreased Sperm DNA Fragmentation After Surgical Varicocelectomy is Associated With Increased Pregnancy Rate // *J. Urol.* – 2010. – V. 183. – № 1. – P. 270–274.
158. Smit M. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate / Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F., Veldhoven J.L.M., Weber R.F.A., Dohle G.R. // *Journal of Urology* – 2013. – T. 189 – № 1 SUPPL.

159. Steckel J. Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy / Steckel J., Dicker A.P., Goldstein M. // *Journal of Urology* – 1993. – T. 149 – № 4 – C.769–771.

160. Su J.S. Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview/ Su J.S., Farber N.J., Vij S.// *Andrologia* – 2021. – T. 53 – № 1 – C.1–8.

161. Su LM, Goldstein M S.P. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infer-tile men with varicoceles / Su LM, Goldstein M S.P. // *Journal of Urology* – 1995. – T. 154 – C.1752–1755.

162. Sun X. lei et al. Bilateral is superior to unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: a prospective randomized controlled study // *Int. Urol. Nephrol.* – 2018. – V. 50. – № 2. – P. 205–210.

163. Takahara M. et al. Relationship between Grade of Varicocele and the Response to Varicocelectomy // *Int J Urol.* – 1996. – V.50. – № 4. – P. 282–285.

164. Tan, S.M. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results / Tan, S.M. et al. // *British Journal of Urology* – 1995. – T. 75 – C.523.

165. Tan O. Predictive value of postwashed total progressively motile sperm count using CASA estimates in 6871 non-donor intrauterine insemination cycles / Tan O., Ha T., Carr B.R., Nakonezny P., Doody K.M., Doody K.J. // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* – 2014. – T. 31 – № 9 – C.1147–1153.

166. Tauber R. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: Technique and late results / Tauber R., Johnsen N. // *Journal of Urology* – 1994. – T. 151 – № 2 – C.386–390.

167. Telli O. Does varicocelectomy affect DNA fragmentation in infertile patients? / Telli O., Sarici H., Kabar M., Ozgur B.C., Resorlu B., Bozkurt S. // *Indian Journal of Urology* – 2015. – T. 31 – № 2 – C.116–119.

168. Tulloch W.S. Varicocele in subfertility results of treatment / Tulloch W.S. // *British Medical Journal* – 1955. – T. 2 – № 4935 – C.356–358.

169. Vanlangenhove P, Dhondt E, Everaert K D.L. Pathophysiology, diagnosis and treatment of varicoceles: a review / Vanlangenhove P, Dhondt E, Everaert K D.L. // *Minerva Urol Nefrol* – 2014. – T. 66 – № 4 – C.257–282.

170. Walsh T.J. Differences in the clinical characteristics of primarily and secondarily infertile men with varicocele / Walsh T.J., Wu A.K., Croughan M.S., Turek P.J. // *Fertility and Sterility* – 2009. – T. 91 – № 3 – C.826–830.

171. Wang H. Does varicocele grade predict the postoperative changes of semen parameters following left inguinal micro-varicocelectomy? / Wang H., Wang X., Fu D., Zhu H., Lai M.K. // *Asian Journal of Urology* – 2015. – T. 2 – № 3 – C.163–166.

172. Wang H. Microsurgery Versus Laparoscopic Surgery for Varicocele: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials / Wang H., Ji Z.G. // *Journal of Investigative Surgery* – 2020. – T. 33 – № 1 – C.40–48.

173. Wang J. Efficacy of antioxidant therapy on sperm quality measurements after varicocelectomy: A systematic review and meta-analysis / Wang J., Wang T., Ding W., Wu J., Wu G., Wang Y., Zhou Z., Xu L., Cui Y. // *Andrologia* – 2019. – T. 51 – № 10 – C.1–10.

174. Wang Q. Outcome of varicocelectomy on different degrees of total motile sperm count: A systematic review and meta-analysis / Wang Q., Yu Y., Liu Y., Wang L. // *Systems Biology in Reproductive Medicine* – 2019. – T. 65 – № 6 – C.430–436.

175. Weedin J.W. Varicocele Repair in Patients With Nonobstructive Azoospermia: A Meta-Analysis / Weedin J.W., Khera M., Lipshultz L.I. // *Journal of Urology* – 2010. – T. 183 – № 6 – C.2309–2315.

176. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* – 1995. – V. 854. – P. 1–452.

177. Will M.A. Re: The great debate: Varicocele treatment and impact on fertility // *J. Urol.* – 2011. – V. 186. – № 5. – P. 1993.

178. Witt M.A. Varicocele: A progressive or static lesion? / Witt M.A., Lipshultz L.I. // *Urology* – 1993. – T. 42 – № 5 – C.541–543.

179. World Health Organization. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. // Geneva: WHO press, – 2010. Publ. 5th. – P. 32–99.

180. Yadav S.K. The thermo-sensitive gene expression signatures of spermatogenesis / Yadav S.K., Pandey A., Kumar L., Devi A., Kushwaha B., Vishvkarma R., Maikhuri J.P., Rajender S., Gupta G. // *Reproductive Biology and Endocrinology* – 2018. – T. 16 – № 1.

181. Yamamoto M. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: A randomized prospective

controlled study / Yamamoto M., Hibi H., Hirata Y., Miyake K., Ishigaki T. // *Journal of Urology* – 1996. – T. 155 – № 5 – C.1636–1638.

182. Yazdani M. Efficacy of Varicocele Repair in Different Age Groups / Yazdani M., Hadi M., Abbasi H., Nourimahdavi K., Khalighinejad P., Mirsattari A., Hadi A. // *Urology* – 2015. – T. 86 – № 2 – C.273–275.

183. Yoshida K.I. Predictive indicators of successful varicocele repair in men with infertility / Yoshida K.I., Kitahara S., Chiba K., Horiuchi S., Horimi H., Sumi S., Moriguchi H. // *International Journal of Fertility and Women's Medicine* – 2000. – T. 45 – № 4 – C.279–284.

184. Zavattaro M. et al. Treating varicocele in 2018: current knowledge and treatment options // *J. Endocrinol. Invest.* – 2018. – V. 41. – № 12. – P. 1365–1375.

185. Zhang J. Wei. Predictors for spontaneous pregnancy after microsurgical subinguinal varicocelectomy: a prospective cohort study / Zhang J. wei, Xu Q. quan, Kuang Y. lin, Wang Y., Xu F., Tian Y. dong // *International Urology and Nephrology* – 2017. – T. 49 – № 6 – C.955–960.

186. Zhang M.H. Impact of a mild scrotal heating on sperm chromosomal abnormality, acrosin activity and seminal alpha-glucosidase in human fertile males / Zhang M.H., Zhai L.P., Fang Z.Y., Li A.N., Qiu Y., Liu Y.X. // *Andrologia* – 2018. – T. 50 – № 4.

187. Zheng Y.Q. Efficacy of Bilateral and Left Varicocelectomy in Infertile Men With Left Clinical and Right Subclinical Varicoceles: A Comparative Study / Zheng Y.Q., Gao X., Li Z.J., Yu Y.L., Zhang Z.G., Li W. // *Urology* – 2009. – T. 73 – № 6 – C.1236–1240.

188. Zini A. Natural history of varicocele management in the era of intracytoplasmic sperm injection / Zini A., Boman J., Baazeem A., Jarvi K., Libman J. // *Fertility and Sterility* – 2008. – T. 90 – № 6 – C.2251–2256.

189. Zini A. Varicocelectomy for Infertile Couples with Advanced Paternal Age / Zini A., Boman J., Jarvi K., Baazeem A. // *Urology* – 2008. – T. 72 – № 1 – C.109–113.

190. Zorba U.O. Effect of Infertility Duration on Postvaricocelectomy Sperm Counts and Pregnancy Rates/ Zorba U.O., Sanli O.M., Tezer M., Erdemir F., Shavakhabov S., Kadioglu A. // *Urology* – 2009. – T. 73 – № 4 – C.767–771.