

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПРИВОЛЖСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

УДК: 616.697+616.147.22-007.64-08

УЕЗДНЫЙ Михаил Николаевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ
У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЦЕЛЕ**

3.1.13. Урология и Андрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Крупин В.Н.

Санкт – Петербург 2022г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Состояние проблемы варикоцеле и современные подходы к выбору лечебной тактики при этой патологии.....	13
1.2. Функциональное состояние почек в условиях нарушения почечной гемодинамики	38
Глава 2. Материалы и методы исследований	45
2.1 Клиническая характеристика больных.....	45
2.2. Методы исследования.....	50
2.2.2. Ультразвуковая доплерография почечных сосудов, сосудов семенного канатика и органов мошонки.....	51
2.3. Статистическая обработка данных.....	53
Глава 3. Состояние центральной гемодинамики, региональной почечной гемодинамики и морфофункциональное состояние почек у мужчин с варикоцеле	54
3.1. Состояние центральной гемодинамики у пациентов с варикоцеле.....	54
3.1.1. Распространенность варикоцеле у пациентов с артериальной гипертензией.....	55
3.1.2. Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с варикоцеле.....	59
3.2. Состояние почечной гемодинамики у больных варикоцеле.....	62
3.3. Структурная характеристика почек по данным УЗИ у пациентов, оперированных по поводу варикоцеле.....	66
3.4. Функциональное состояние почек у пациентов, оперированных по поводу варикоцеле.....	69
Глава 4. Гемодинамические и функциональные изменения в левой почке и яичках у больных с первым типом варикоцеле	73

4.1. Динамика изменений венозного кровотока в левой почке при варикоцеле в послеоперационном периоде	73
4.2. Динамика биологических маркеров острого повреждения почечной ткани у больных после варикоцелэктомии	78
4.3. Изменение тестикулярной гемодинамики при операции варикоцелэктомии.....	81
Глава 5. Репродуктивная способность пациентов с варикоцеле.....	84
5.1. Влияние нарушений венозной гемодинамики при варикоцеле на фертильность у мужчин.....	84
5. 2. Морфофункциональная характеристика эякулята больных после варикоцелэктомии.....	91
5.2.1. Морфологические изменения в паренхиме яичек в свете результатов варикоцелэктомии.....	97
5.3. Сравнительная характеристика репродуктивной способности пациентов с варикоцеле в послеоперационном периоде и без оперативного лечения.....	98
Глава 6. Лечение бесплодия у мужчин при варикоцеле.....	107
6.1. Хирургическое лечение бесплодия при варикоцеле	109
6.1.2. Состояние артериальной гемодинамики и сперматогенеза у пациентов с варикоцеле после операции, включающей усиление артериального притока крови к яичку.....	111
6.1.2.1. Изменение тестикулярной гемодинамики после оперативного лечения варикоцеле с артериализацией.....	114
6.1.2.2. Состояние сперматогенеза у больных варикоцеле после оперативного лечения с артериализацией яичка.....	117
6.2. Консервативная терапия бесплодия при варикоцеле.....	122
6.2.1. Антиоксидантная терапия бесплодия у пациентов с варикоцеле.....	125
Заключение.....	135
Выводы.....	142

Практические рекомендации	144
Список сокращений и условных обозначений.....	145
Указатель литературы.....	146

Введение.

Актуальность исследования. Варикоцеле - это варикозное расширение вен семенного канатика, возникающее в 85-90% случаев слева в связи с анатомическими особенностями строения венозной системы левого яичка. [Sayrol D.C. et al., 1983]. К настоящему времени можно утверждать, что варикоцеле в подавляющем большинстве случаев является следствием затрудненного венозного кровотока в левой почечной вене в результате сдавления ее в аорто-мезентериальном «пинцете» и развивается как компенсаторный механизм нормализации почечного венозного давления [Жуков О.Б. и соавт., 2013; Капто А.А., Смыслова З.В., 2019]. При недостаточном функционировании этого компенсаторного механизма развивается ишемия почечной ткани с формированием ее повреждения, проявляющемся на ранних этапах альбуминурией и гематурией. В этой связи единственным, патогенетически обоснованным, способом лечения реносперматического гемодинамического типа варикоцеле являются различные варианты анастомозирующих операций, решающих не только проблему варикоцеле, но и проблему гемодинамики в левой почечной вене. Однако, техническая сложность выполнения анастомозирующих операций при варикоцеле ограничивает показания для проведения подобного рода вмешательств наличием ярко выраженной клинической симптоматики почечной гипертензии, а так же наличие градиента давления между левой почечной и нижней полрой венами от 5 до 9 мм.рт.ст. и выше [Логинов О.Е., 2007] или с градиентом давления между почечной веной и левой наружной подвздошной веной более 10 мм.рт.ст. [Прядко С.И. и соавт., 2013; Страхов С.Н. и соавт., 2014]. Во всех остальных случаях считается возможным проведение различных типов окклюзирующих вмешательств на левой яичковой вене [Сапелкин С.В. и соавт., 2019]. В то же время, любые способы окклюзии внутренней семенной вены при варикоцеле у пациентов без признаков почечной венозной гипертензии сопровождаются нарушением почечной венозной гемодинамики и изменением реакции почек [Матар А.А.,

2002], причем практически у трети этих пациентов гипертензия левой почечной вены регистрируется сразу же после операции окклюзии внутренней семенной вены [Ишметов В.Ш., 2010]. Тем не менее, вопрос проводить или нет оперативное лечение у пациентов с варикоцеле перестал существовать после сообщений о влиянии нарушенного венозного кровообращения на репродуктивную способность мужчин. Первые публикации о благоприятном влиянии операций при варикоцеле на мужскую репродукцию относятся к концу 19, началу 20 столетия [Петроченков Е. В., Ростовская В. В. 2018]. Абсолютным показанием к оперативному лечению варикоцеле становится бесплодие, поскольку среди вероятных причин нарушения сперматогенеза, варикоцеле занимает главное место [Страхов С.Н., 2001; Pryor J.L., Howards S.S., 1987; Cockett A.T.K. et al., 1984].

Огромное количество исследований, посвященное влиянию варикоцеле на репродуктивную способность мужчин, принесло противоречий больше, чем решений этой проблемы. С одной стороны, частота встречаемости варикозного расширения вен семенного канатика среди пациентов, обращающихся по поводу бесплодия, свидетельствует в пользу связи варикоцеле и нарушения сперматогенеза, поскольку в 20-40% случаев у мужчин при бесплодии выявляется варикоцеле [Talati I.I., Islahuddin M., 1988; Артифексов С.Б. и соавт., 1998; Буров В.Н. и соавт., 1997; Евдокимов В.В. и соавт., 1993; Ерохин А.П., 2001; Човелидзе Ш.Г. и соавт., 2004; Romeo C, Santoro G., 2009], с другой стороны нет однозначного понимания механизма влияния варикоцеле на сперматогенез. Тем более, что при сравнительном анализе группы больных с варикоцеле и группы мужчин, не страдающих этим заболеванием, не выявили разницы в частоте отцовства в этих группах [L. Weissbash et al., 1983]. В то же время, нарушения сперматогенеза диагностируют не у всех больных с варикоцеле. L. Lund и соавторы в своем исследовании наблюдали за изменениями эякулята у мужчин с варикоцеле в течение 8 лет и не обнаружили различий по основным параметрам спермограммы между больными с варикоцеле и контрольной группой.

Авторы пришли к выводу, что варикоцеле не оказывает никакого негативного влияния на сперматогенез в течение длительного времени [Lund L., Larsen S. B., 1998].

Тем не менее, не взирая на то, что связь варикоцеле и нарушения сперматогенеза просматривается только в виде статистики (встречаемость варикоцеле у пациентов с мужским бесплодием), к середине 70-х годов 20 столетия во всем мире изменились показания к операции – оперировать варикоцеле вне зависимости наличия бесплодия у пациентов. По мнению исследователей, необходимо оперировать каждого подростка с варикоцеле с профилактической целью, поскольку выраженность варикозного расширения вен не коррелирует с выраженностью нарушения сперматогенеза [Згонник Ю.М., 1986; Рыжаков Ю.Д., 1987], а угнетающее воздействие варикоцеле на сперматогенез и развитие бесплодия считаются настолько бесспорным, что варикоцелэктомию рекомендуют проводить без предварительного исследования эякулята [Zucchi A. et al., 2006; Wu A.K., Walsh T.J., 2008].

Несмотря на множество обзорных публикаций о бессмысленности и не полезности оперирования варикоцеле с целью профилактики нарушений сперматогенеза [Жиборев Б.Н., 2000; Macey M.R. et al., 2018], а результаты лечения варикоцеле у бесплодных мужчин свидетельствует о кратковременной эффективности у 26-40% пациентов [Lundy S.D. et al., 2017] или крайне низки [Schauer Ingrid et al., 2012], варикоцелэктомия при бесплодии по-прежнему остается обязательной.

Таким образом, отсутствие убедительных данных о влиянии варикоцеле на сперматогенез кроме статистических данных и непонимание механизма повреждения сперматогенеза у этих пациентов, относительно невысокий и не стойкий результат хирургического лечения варикоцеле у мужчин с бесплодием, отсутствие эффекта от профилактической варикоцелэктомии, угроза развития венозной гипертензии, в связи с отключением компенсаторного сброса крови по яичковой вене при ее

окклюзии, обусловили необходимость проведения настоящего исследования, для чего и была сформулирована **цель:**

Обосновать оптимальный подход к лечению бесплодия при варикоцеле на основании изучения влияния окклюзии яичковой вены на сперматогенез и функциональное состояние почек пациента.

Для достижения поставленной цели были определены **задачи исследования:**

1. Проанализировать данные о патогенезе первого гемодинамического типа варикоцеле, степени его влияния на сперматогенез и результативность оперативной его коррекции в лечении мужского бесплодия.
2. Оценить влияние оперативного лечения пациентов с первым гемодинамическим типом варикоцеле на состояние гемодинамики в левой почке.
3. Изучить состояние центральной гемодинамики, региональной почечной гемодинамики и морфофункционального состояния почек у мужчин с варикоцеле.
4. Исследовать динамику репродуктивной способности оперированных и неоперированных мужчин с варикоцеле.
5. Обосновать более высокую эффективность и безопасность консервативного антиоксидантного лечения мужского бесплодия при варикоцеле по сравнению с варикоцелэктомией.

Научная новизна исследования:

1. Впервые изучена динамика состояние венозного кровотока в левой почечной вене после оперативного лечения варикоцеле.
2. Доказано неблагоприятное влияние окклюдизирующих операций при варикоцеле на состояние венозного кровотока в левой почечной вене.

3. Впервые с помощью маркеров острого почечного повреждения (ОПП) показано развитие поражения почечной паренхимы у пациентов с варикоцеле после окклюзии яичковой вены.

4. Впервые изучено состояние центральной гемодинамики и состояние почечной паренхимы в отдаленном периоде у пациентов после варикоцелэктомии.

5. Впервые применена операция артериализации яичка при варикоцеле путем перевязки а. epigastricainferior выше отхождения а. cremasterika.

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

7. Показано, что консервативная антиоксидантная терапия у бесплодных мужчин с варикоцеле намного эффективнее, нежели оперативное лечение с адьювантной терапией антиоксидантами, так и без адьювантной терапии.

Практическая значимость:

1. Пациенты с варикоцеле и фертильными показателями эякулята должны находиться под динамическим наблюдением, а оперативное лечение варикоцеле не является обязательным.

2. Лечение бесплодия при варикоцеле более эффективно с использованием антиоксидантных препаратов, причем длительная антиоксидантная терапия без оперативного лечения является более эффективной, чем комбинация оперативного лечения с антиоксидантными препаратами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Окклюзирующие операции у инфертильных больных сопровождаются ухудшением параметров спермограммы в половине случаев. При этом операция артериализация яичка у этих же пациентов сопровождается более высокой частотой улучшения показателей спермограммы.

2. Окклюзирующие операции при варикоцеле сопровождаются нарушением венозной почечной гемодинамики и структурными изменениями в почечной паренхиме.

3. При длительном наблюдении фертильных пациентов с варикоцеле показатели фертильности спермограммы сохраняются в течение длительного времени (до 15 лет) на более высоком уровне по сравнению с оперированными пациентами.

5. При лечении бесплодия у пациентов с варикоцеле, использование антиоксидантной терапии в качестве адъювантного метода или монотерапии даёт показательно лучшие результаты, чем просто оперативное лечение.

Внедрение результатов исследования.

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

Личное участие автора. Тема научной работы, план диссертации, её основные идеи и содержание определены совместно с научным руководителем. Диссертант самостоятельно проводил обследование, диагностику, оперативное и консервативное лечение пациентов, изучил состояние проблемы по данным литературных источников, обосновал актуальность темы диссертации, цель и задачи исследования.

Самостоятельно изучал архивные данные, включающие истории болезни и амбулаторные карты с 1983 по январь 2018 года и данные анкетирования 482 мужчин в возрасте 30-51 года, ранее оперированных по поводу варикоцеле. Кроме того, провел анкетирование 412 мужчин в возрасте 20 – 55 лет - пациентов терапевтических и кардиологических отделений городов Нижнего Новгорода и Чебоксары, получающих терапию по поводу артериальной гипертензии.

Тема утверждена на заседании Учёного совета ФГБОУ ВО «Приволжский Исследовательский Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол №8, 25.11.2021 года).

Апрбация работы.

Основные результаты работы доложены и обсуждались: на заседании дискуссионного клуба «Аспект» «Консервативная терапия урологических заболеваний: как не попасть впросак» 09 февраля 2019 года, Нижний Новгород; на заседании общества урологов Чувашской Республики 13 марта 2019 года, г. Чебоксары Чувашской Республики; на заседании республиканской общественной организации «Удмуртское научно-практическое общество урологов» 30 апреля 2019года, г. Ижевск, Республика Удмуртия; на 1146-е заседании Московского общества урологов 30 ноября 2021 года, г. Москва; на IV межрегиональная научно-практическая конференция «Урологические встречи на Суре» 14-15 мая 2021 года, г. Пенза; на XXI Конгрессе Российского общества урологов 23-25 сентября 2021г., г. Санкт – Петербург; на конференции Школы уролога onlain «Приём уролога. Вопросы и ответы», 08.12.2021 года, г. Нижний Новгород; на заседании ДОК «Аспект» совместно с Нижегородским научным обществом урологов «Актуальные и спорные вопросы урологии» 22 января 2022, г. Нижний Новгород.

Публикации по теме диссертационного исследования:

1. Уездный, М.Н. Варикоцеле и репродуктивная функция у мужчин / Крупин В.Н., М.Н. Уездный, А.В. Крупин // Экспериментальная и клиническая урология. - 2020. - №3. – С. 104-109.

2. Уездный, М.Н. Влияние оперативного лечения варикоцеле на развитие артериальной гипертензии / В.Н. Крупин, М.Н. Уездный, П.И. Петрова // Урологические ведомости. – 2019. – Том 9. – № 4. – С. 25–30.
<https://doi.org/10.17816/uroved9425-30>

3. Уездный, М.Н. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия у пациентов с варикоцеле // В.Н. Крупин, Н.А. Нашивочникова, М.Н. Уездный // Урологические ведомости. – 2021. – Том 4. – С. 24-26.

4. Уездный, М.Н. Состояние кровотока в левой почечной вене при оперативном лечении варикоцеле / В.Н. Крупин, М.Н. Уездный, С.Ю. Зубова, П.И. Петрова // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 33–38.
<https://doi.org/10.17816/uroved10133-38>

5. Уездный, М.Н. Репродуктивная способность больных с варикоцеле без оперативного лечения / В.Н. Крупин, М.Н. Уездный // Урологические ведомости. Материалы 4-й научно-практической конференции урологов северо-западного федерального округа Российской Федерации. 19-20 апреля 2018 года. – г. Санкт-Петербург. - 2018. – Том 8. – С. 63.

6. Уездный, М.Н. Гемодинамика в левой почечной вене при варикоцеле / В.Н. Крупин, М.Н. Уездный, И.Ю. Максимова, С.Ю. Зубова // Урологические ведомости. Материалы 4-й научно-практической конференции урологов северо-западного федерального округа Российской Федерации. 19-20 апреля 2018 года. – г. Санкт-Петербург. - 2018. – Том 8. – С. 66.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 189 страницах, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 41 таблицами и 7 рисунками. Библиографический указатель включает 382 источников, из них 220 отечественных и 162 иностранных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Состояние проблемы варикоцеле и современные подходы к выбору лечебной тактики.

Прошло без малого пятьсот лет, когда в 1541 г. Амбруаз Паре впервые описал расширение вен гроздьевидного сплетения. Однако, интерес к этому состоянию с течением времени не уменьшается. Основной проблемой, которая обсуждается в связи с варикоцеле, является нарушение сперматогенеза и развитие мужского бесплодия.

Варикоцеле - это варикозное расширение вен семенного канатика, возникающее обычно слева в связи с анатомическими особенностями строения венозной системы левого яичка. Это широко распространенное заболевание, которым страдает в среднем около 16 % мужского населения, причем левостороннее варикоцеле встречается в 85-90% случаев [Saupol D.C. et al., 1983]. С возрастом частота выявления варикоцеле увеличивается. Так если средние статистические данные распространенности варикоцеле среди взрослых мужчин составляют 11% случаев [Hargreave T.B., 1994; Pfeiffer D. et al., 2006], то с возрастом, как показали исследования, распространенность варикоцеле у мужчин увеличивается на 10% в течение каждого десятилетия жизни, достигая 75% к восьмидесятилетнему возрасту [Levinger U. et al., 2007]. У мужчин в возрастные группы 50-79 лет варикоцеле было выявлено в 42 - 77,3% случаев [Корякин М.В. и соавт., 2001; Canales B.K. et al., 2005]. В другом исследовании распространенности варикоцеле у 504 здоровых мужчин старше 30 лет выявили увеличение частоты этой патологии с каждым десятилетием жизни: так частота выявления варикоцеле составила у мужчин в возрасте 30-39 - 18%, в возрасте 40-49 лет - 24%, в возрасте 50-59

лет –33%, в возрасте 60-69 - 42%, в возрасте 70-79 - 53% и 75% в возрасте 80-89. [Levinger U. et al., 2007].

Международная классификация болезней 10 пересмотра относит варикоцеле к классу варикозного расширения вен нижних конечностей, что имеет шифр I86.1, таким образом, отождествляя варикоцеле с варикозной болезнью [МКБ 10, 2015]. Согласно определению Большой Медицинской энциклопедии, «варикозное расширение вен (лат. varix, varicis вздутие на венах) – изменение вен, характеризующееся неравномерным увеличением их просвета с образованием выпячиваний в зоне истонченной венозной стенки, искаженным ходом сосудов с развитием узлоподобной извитости их, функциональной недостаточностью клапанов и извращенным кровотоком» [БМЭ, 3–е изд. т 4 с. 28]. Подобное определение варикозной болезни можно встретить и в других руководствах [Константинова Г.Д., 2000; O’Donnell T. et al., F., 2016]. Однако, до сих пор теории патогенеза варикозной болезни, которая бы объясняла все особенности возникновения и течения этого заболевания не существует. Известен целый ряд патогенетически значимых факторов в развитии данного заболевания [Шулутко, А.М., 2010]. При всем при том, их приоритетность и значение оценивается неоднозначно [Аскерханов, Р.П., 2010]. Некоторые исследователи рассматривают варикозную болезнь как наследственное, генетически обусловленное заболевание [Яблоков, Е.Г. 1999.; Krysa, J. et al., 2012.], возлагая вину за возникновение варикозной трансформации на слабость мышечных и эластических волокон сосудистой стенки [Шевченко, Ю.Л. и соавт., 2010], что в свою очередь приводит к изменению формы и консистенции вены [Новиков, Б.Н., 2011]. Другая теория «клапанной недостаточности» основана на мнении, что к развитию варикозной болезни приводит отсутствие или недоразвитие венозных клапанов [Mahmoud, A. et al., 2002.]. Есть мнение о негативной роли лимфоидной инфильтрации стенок вен [Aunaruu, M. et al., 2005]. В то же время, несмотря на расхождение в оценке механизмов развития варикозной болезни нижних конечностей, большинство

исследователей склоняются к полиэтиологической теории заболевания [Кириенко, А.И. и соавт., 2012; Савельев, В.С. и соавт., 2004]. При этом значению патологического вено-венозного рефлюкса и венозной гипертензии, приводящих к затруднению венозного оттока и способствующих варикозной трансформации венозной стенки, придается большое значение [Стойко, Ю.М. и соавт., 2002]. Хотя и здесь есть противники, опирающиеся на результаты наблюдения за венами, использованными в артериальных реконструкциях, когда при повышенном внутрисосудистом давлении в здоровых венах происходит гипертрофия их стенки, но не дилатация [Наймо́вiсі, Н. Наймо́вiсі S., 2004].

Гистологически, при варикозном расширении, выявляется неоднородность повреждения стенки вены: гипертрофические сегменты могут чередоваться с более тонкими атрофическими сегментами с меньшим количеством гладкомышечных клеток и снижением внеклеточного матрикса [Цуканов, Ю.Т., Цуканов, А.Ю. 2004; Цуканов А.Ю. и соавт., 2019]. Нарушения венозной стенки при варикоцеле аналогичны таковым при варикозной болезни нижних конечностей и промежности. Таким образом, варикоцеле является сосудистым проявлением соединительнотканной недостаточности, чаще всего обусловленной синдромом дисплазии соединительной ткани. [Цуканов А.Ю., 2006]. Как свидетельствует ряд исследований, при варикозной болезни происходит клеточная инфильтрация стенок венозных сосудов моноцитами и макрофагами [Takase, S. et al., 2000.; Pascarella, L. et al., 2005.; Bergan, J. J., 2007], указывая на значимость венозной гипертензии, которая вызывает лейкоцитарный и эндотелиальный воспалительный каскад при помощи механизма, сочетающего гипоксию венозной стенки и замедление кровотока [Fukuda, S. et al., 2000; Nicolaidis, A.N. et al., 2008].

Отсутствие клапанов в яичковой вене может приводить к увеличению давления, передающегося на тестикулярную вену от почечной вены. Биопсийные и рентгеноконтрастные исследования венозной системы яичка

при варикоцеле показали отсутствие клапанов в яичковой вене практически всегда, хотя клапаны не всегда присутствовали и в нормальной яичковой вене [Wishahi M.M., 1991; Shafik A. et al., 1990; Ahlberg N.E., et al., 1965; Ahlberg N.E. et al., 1966].

Е. А. Щирая [Щирая Е. А., 2014. - 152.с] доказала, что анатомический вариант строения венозной системы оказывает существенное влияние на клиническое течение варикозной болезни и определяет последовательность развития, а также выраженность морфофункциональных нарушений в стенке вены. Применительно к варикоцеле считается, что именно анатомические особенности строения гонадных вен являются причиной варикозного их расширения. На значение анатомического положения яичковой вены обратил внимание еще Kocher в 1887 г., когда указал, что «преимущественно левосторонняя локализация варикоцеле есть результат впадения левой яичковой вены в почечную вену под прямым углом». Подобного взгляда придерживались и другие исследователи. [Арбулиев М.Г., 1968; Кирпатовский И.Д., 1989; Natat R. et al., 1975; Surgarello G. et al., 1990]. Конституционные особенности тела человека тоже играют определенное значение в формировании варикоцеле [Ковров И.В, 2010]. Имеются данные поддерживающие идею о том, что этиопатогенез варикоцеле является многофакторным. Многие факторы, связанные с анатомией, эмбриологией, обструкцией и гипертермией, по-прежнему преобладают в дополнение к новым факторам, связанным с гипоксией венозной стенки и апоптозом. Но ни один из них не может объяснить переменный эффект варикоцеле на сперматогенез у мужчин. [Manuel Nistal et al., 2004]. Однако, основным патогенетическим фактором варикозного расширения венозных сосудов считают повышенное венозное давление в системе яичковых вен, которое чаще является следствием рефлюкса венозной крови из почечной вены при нарушении в ней кровотока. Иная ситуация возникает в тех случаях, когда механическое препятствие току крови формируется в области впадения наружного коллектора в подвздошные сосуды, где для этого есть также

соответствующие анатомические предпосылки типа «пинцета», образованного подвздошной веной и артерией, результатом чего является венозный застой в v. hypogastrica и, следовательно, в пузырьно-простатическом сплетении и органах мошонки [Ando S., et al. 1989]. В этом случае направление ретроградного тока крови обратное, а формирующийся анастомоз может быть описан как каваренальный (илеосперматический) [Belaisch I., 1987; Strittmater P., 1989]. В этой связи выделяют разные типы или формы варикоцеле, относя к первому типу, или проксимальной форме, недостаточность внутреннего, а ко второму типу, или дистальной форме, - недостаточность внешнего коллектора, а варикоцеле, обусловленное поражением обоих коллекторов, относят к третьему типу, или смешанной форме [Coolsaet B.L.R.A., 1980; Кирпатовский И.Д., 1989; Zerhouni E.A. et al. 1980; Grassi N., Giuntini G. et al. 1988]. Согласно этой классификации, наиболее частым проявлением варикоцеле является первый тип, на долю которого приходится 74-89% случаев [Coolsaet B.L.R.A., 1980; Flati G. et al., 2004].

Таким образом, в свете существующих взглядов о патогенезе варикозной болезни, наиболее вероятной причиной развития варикоцеле является несоответствие механической прочности венозной стенки тому давлению, которое на нее оказывает кровь [Севергина Е.С. с соавт., 2006; Macchi, V., et al., 2008]. Варикоцеле, возникающее у пациентов без какого-либо повышенного венозного давления в системе почечных вен объясняется врожденной неполноценностью левой яичковой вены, как результат врожденной дисплазии соединительной ткани и наблюдается в 10% случаев [Исаков Ю.Ф. и соавт., 1977; Шенбергер А.Б. и соавт., 2008]. В остальных случаях варикоцеле носит гипертензионный характер, а изменения в стенках вен носят вторичный характер [Капто А.А., Габля М.Ю., 2008]. Согласно проведенным гистологическим исследованиям, «изменения в стенке вен при варикоцеле, выявляемые в биоптатах, носят вторичный характер вследствие подъема давления в левой почечной вене, венозного рефлюкса и

ретроградного тока крови в левой яичковой вене.» [Севергина Л.О. и др. 2011]. Однако имеется и другая точка зрения, согласно которой гипертензия в левой почечной вене является причиной варикоцеле только в 26% случаев, в остальных случаях – по вине клапанной недостаточности семенной вены [Гарбузов Р.В. и соавт., 2010]. Кроме того, отмечается влияние на развитие варикоцеле у подростков и иных факторов социально-бытового характера: использование памперсов более 1 года, уреоплазмоз у одного из родителей, варикозное расширение вен на ногах у матери ребенка, употребление алкоголя отцом до рождения ребенка и наличие у него сердечно-сосудистых заболеваний [Чиркина, Т.М. и соавт., 2018].

Таким образом, в генезе варикоцеле одной из ведущих анатомических причин является сдавление левой почечной вены в аорто-мезентериальном "пинцете" и реже выявляется стеноз левой почечной вены [С.Н.Страхов с соавт., 1998; З.М. Бондар, 2000]. Н.А. Лопаткин [Лопаткин Н.А. и соавт., 1984], объясняет механизм развития веногипертензии сужением почечной вены рубцовым процессом в окружающей клетчатке, нефроптозом, кольцевидной почечной веной, опухолью или простым ущемлением в артериальном аортomezентериальном "пинцете" в ортостазе, а также наличием врожденной или приобретенной артериовенозной фистулы.

Подавляющее число случаев нарушения кровотока в системе левой почечной вены возникает по причине анатомических особенностей ее расположения по отношению к аорте и верхней брыжеечной артерии, между которыми и располагается левая почечная вена. Наиболее часто встречаются два варианта компрессии левой почечной вены между аортой и верхней брыжеечной артерией: низкое отхождение последней от аорты и острый угол, образованный аортой и верхней брыжеечной артерией (при астеническом или долихоморфном строении тела) [Капто А.А., 2016]. Длина левой почечной вены – почти на 3 см превышает длину правой почечной вены при одинаковом диаметре. В левую почечную вену практически всегда (100% случаев) впадают левая надпочечная и левая гонадная вены [Каплунова О.А.,

2012], а в 37-65% - 1-2 нижние поясничные вены, а также двойные гонадные или надпочечные вены [Izumiyama M., Horiguchi M., 1997].

При наличии гипертензии в системе левой почечной вены, все вены, впадающие в левую почечную вену (надпочечникова, гонадная и, при наличии, поясничные) становится частью обходного пути для почечного венозного кровотока, компенсирующие повышенное давление. «Высокое давление в почечной вене любой природы приводит к развитию компенсаторного обходного ренокавального пути с ретроградным током венозной крови по яичковой вене в лозовидное сплетение. Варикоцеле является вторичным проявлением по отношению к нарушению венозной гемодинамики в левой почечной вене» ... [Страхов С.Н., 2001; Сухов М.Н. и соавт., 2010; Жуков О.Б. и соавт., 2013; Арбулиев К.М. и соавт., 2018; Алхасов Г. М., 2004]. Сдавление дистального отдела левой почечной вены чаще всего возникает вследствие отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты под острым углом [Hohenfellner M, Steinbach F, Schultz-Lampel D, et al. 1991; Shokeir AA, et al., 1994], хотя это может наблюдаться и у пациентов с ретроаортальным расположением дистального отдела левой почечной вены или при опущении левой почки, аномально высоком расположении левой почечной вены [Wendel R.G., et al., 1980]. К сужению левой почечной вены может привести и выраженный фиброз в зоне отхождения верхней брыжеечной артерии [Zhang H. et al., 2007]. Следствием сдавления или сужения левой почечной вены в зоне отхождения верхней брыжеечной артерии, является престенотическое расширение левой почечной вены, нарушение кровотока по ней, что, в конечном итоге, приводит к развитию регионарной венозной гипертензии. Поскольку притоками левой почечной вены являются левые гонадная и мочеточниковая вены, капсулярные и поясничные вены, то в случаях возникновения затрудненного кровотока дистальнее их впадения в почечную вену, развивается варикозное расширение указанных вен, компенсирующее повышенное давление в левой почечной вене [Воронцов Ю.П., Водолазов Ю.А., 1985]. Проведённые

исследования кровотока в левой почечной вене у больных варикоцеле методом ультразвуковой доплерографии свидетельствуют, что более чем у 70% пациентов имеется затруднение венозной гемодинамики в аорто-мезентериальном промежутке [Шанина Е.Ю., 2000]. Признаки экстравазальной компрессии левой почечной вены в аорто-мезентериальном “пинцете” выявлены у 75% обследованных пациентов с варикоцеле. Из них стойкое сужение левой почечной вены, регистрируемое в вертикальном и горизонтальном положении тела, отмечено у 37,5% пациентов [Ишметов В.Ш. и соавт., 2005; Hendrikx A.J. et al., 1997; Умаров Б. А., 2011; Юдин В.А. и соавт., 2000].

Как показали проведенные исследования, сдавление левой почечной вены аорто-мезентериальным “пинцетом” и снижение скорости кровотока в левой почечной вене выявляются и у здоровых мужчин, не имеющих варикоцеле или другой клиники веногипертензии [Степанов В.Н. и соавт., 1998]. Вероятнее всего, наличие затрудненного венозного оттока от левой почки аорто-мезентериальном промежутке компенсируется оттоком венозной крови по гонадной, надпочечниковой и поясничным венам, что в большинстве случаев предотвращает развитие клинических признаков поражения почки. А по мнению отдельных исследователей, локальная венозная гипертензия в левой почечной вене у пациентов с варикоцеле самопроизвольно купируется с возрастом за счет формирования естественных обходных анастомозов [Чудновец Л. Г., 2008]. Методом УЗДГ почечных сосудов у 25% пациентов с варикоцеле наряду с наличием аорто-мезентериального “пинцета”, обнаружены функционирующие венозные коллатерали от левой почечной вены к восходящим поясничным венам [Умаров Б.А., 2011]. Автор высказывает мнение, что вероятно наличие таких коллатералей, обеспечивающих отток крови в обход суженного участка, является причиной отсутствия почечной гипертензии у большинства больных. Об этом так же пишет и М.Н. Сухов и соавт., приводя данные интраоперационной тонометрии в левой почечной вене до и после перевязки

внутренней семенной вены, которые свидетельствуют об отсутствии гемодинамических нарушений в системе левой почечной вены при условии сохранения ветви поясничной вены [Сухов М.Н. и соавт., 2010].

Таким образом, варикозное расширение вен семенного канатика является «спасительным» путем оттока венозной крови из левой почечной вены, компенсирующим повышенное в ней давление, возникшее в результате сдавления почечной вены в аорто-мезентериальном «пинцете». И чем функциональнее коллатеральные вены, тем менее значима для почечного кровотока гипертензия в левой почечной вене.

Гипертензия в левой почечной вене вследствие сужения в аорто-мезентериальном промежутке, может явиться причиной нарушения внутрипочечного кровотока, что, в свою очередь, приводит к нарушению функции почки [Ферзаули А.Н., 1997; Ахунзянов А.А., Нурмеев И.Н., 2010], фиброзу перерождению части клубочков почек с протеинурией и гематурией [Лопаткин Н.А., Морозов А.В., 1974; Морозов А.В. и соавт., 1977; Ekim M. et al., 1999; Lee C.C. et al., 1993]. Известно, что основным повреждающим фактором почечной ткани является тканевая гипоксия почки, имеющая место при гипертензии в почечной вене [Морозов А.В. и соавт., 1977; Lee C.C. et al., 1993; Ekim M. et al. 1999; Ферзаули А.Н., 1997. Страхов С.Н. и др., 2001]. Заподозрить развитие острого почечного повреждения в течение ближайших суток с высокой долей вероятности (до 73 %) можно путем определения уровня биологических маркеров [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., и соавт., 2016.; Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014; Павлов В.Н., Пушкарев А.М., Ракипов И.Г. и др., 2015]. Острое повреждение почек является сложным патологическим процессом с несколькими патогенетическими причинами, поэтому для ранней диагностики этого процесса одного биомаркера часто бывает недостаточно, поэтому необходимо пользоваться определением нескольких биомаркеров [Herget-Rosenthal S. et al., 2007].

По данным ряда авторов, частота встречаемости левосторонней флебореногипертензии и варикоза вен малого таза составляет 15-22% у детей и пациентов репродуктивного возраста [Lee С.С. et al., 1993; Страхов С.Н. и соавт., 2001; Кириенко А.И. и соавт., 2001; Исаков Ю.Ф. и соавт., 1977; Голицын А.В., 2006]. В этой связи проведение различных типов окклюзирующих вмешательств на левой яичковой вене считают возможным лишь при условии нормального давления в бассейне левой почечной вены, а в случае наличия гипертензии – формировать проксимальные тестикуло-илиакальные анастомозы. Показанием к этому является наличие градиента давления между левой почечной и нижней полой венами от 5 до 9 мм.рт.ст. и выше [Логинов О.Е., 2007] или с градиентом давления между почечной веной и левой наружной подвздошной веной более 10 мм.рт.ст. [Прядко С.И. и соавт., 2013; Страхов С.Н. и соавт., 2014].

Техническая сложность выполнения анастомозирующих операций при варикоцеле, неоднозначность результатов после их выполнения требуют формулирования четких показаний для проведения подобного рода вмешательств. Так С.В. Сапелкин [Сапелкин С. В., 2001; Сапелкин С.В. и соавт., 2019] на основании обследования и лечения 80 пациентов с левосторонним варикоцеле разработал индивидуальный подход к хирургическому лечению этих пациентов и показал, что «прямые реконструктивные вмешательства на ЛПВ должны быть четко обоснованы наличием ярко выраженной клинической симптоматики почечной гипертензии, а также наличием выраженного градиента между ЛПВ и нижней полой вены».

Таким образом, лечение веногипертензии в бассейне левой почечной вены, симптомом которого является варикозное расширение вен левого семенного канатика, заключается в проведении шунтирующих левую почечную вену операций, при которых устраняется и имеющееся варикоцеле. Во всех случаях, когда варикозное расширение вен семенного канатика не сопровождается симптомами венозной почечной гипертензии, оперативное

лечение направлено на устранение нарушенного венозного кровотока в яичковых венах. Хирургическое лечение варикоцеле имеет довольно длительную историю, а в разработке хирургических методов принимали участие Цельс и Гален. В основе хирургического лечения длительное время лежали вмешательства на мошонке с целью иссечения, перевязки или коагуляции расширенных вен гроздьевидного сплетения и практически до середины 20 столетия, лечение варикоцеле рассматривалось с позиций устранения варикозно-расширенных вен с косметической целью или при наличии гипотрофии яичка и болевых ощущений в мошонке. После изучения анатомии венозного русла яичек и выяснения взаимоотношений его с левой почечной веной, была предложена методика перевязки яичковой вены с целью прерывания почечно-тестикулярного шунта. После публикации данных о хороших результатах лечения более чем 4000 пациентов с варикоцеле методом высокой перевязки гонадной вены [Ivanissewisch O., 1960], этот метод лечения пациентов с варикоцеле приобрел большую популярность. При накоплении опыта выполнения операций, направленных на перевязку вернейяичковой вены, появились сообщения о наличии рецидивов заболевания или осложнений, связанных с операцией – возникновение орхоэпидидимита, водянки оболочек яичка или его атрофии [Степанов В.Н., Кадыров З.А., 2001]. Так по данным отечественных и зарубежных авторов рецидив варикоцеле отмечается у 10-15% пациентов, оперированных методами высокой перевязки яичковой вены [Ким В.В., 1989.; Кириллов Ю.Б. и соавт., 2002; Страхов С.Н. и соавт., 1998; Perimenis P. et al., 2001; Shioshvili T. J. 1997]. При анализе результатов хирургического лечения варикоцеле наибольшее число рецидивов наступало после операции Иванисевича (в 10,8% случаев), а послеоперационное гидроцеле чаще возникает после операции Паломо — в 11,1% случаев [Егоров, В. Б., 2004]. Тандилава З.Р., Тандилава Р.З. (2008) поделились опытом лечения 420 детей, которым выполнили операцию Иванисевича, при этом они отметили безуспешность операции у 23% пациентов [Тандилава З. Р., Тандилава, Р. З.,

2008]. В этой связи, появились сообщения о различных модификациях окклюзирующих операций при варикоцеле [Кондрат П.С., 1980; Ерохин А.П., 2001; Андреев Ю.Г. и соавт., 2019]. Модификации вмешательств на яичковой вене заключаются в применении склерозирующих и эмболизирующих материалов, коагуляции вены электрическим током, лазерным излучением, высокочастотным или сверхвысокочастотным электромагнитным полем с целью прерывания венозного сброса из левой почечной вены и обратного развития варикозной трансформации гроздьевидного сплетения [Светлов В. В., 2002]. С развитием современных технологий в медицине широкое распространение получили рентгенохирургические методы лечения варикоцеле, заключающиеся в эмболизации яичковой вены [Ишметов В.Ш., 2010.; Чудновец Л. Г., 2008; Rivilla F. et al., 1997; Rooney M.S. et al., 1992; Гарипов Р.М. и соавт., 2008]. Применение эмболизации яичковой вены позволяет добиться устранения варикоцеле у 99 % пациентов с незначительным процентом осложнений (1,3 %) в виде болевого синдрома и воспалительного процесса. Улучшение трофики левого яичка, отмечено у 30,4 % детей, прогрессирование патологических изменений — у 40,3 % пациентов. [Осипов И. Б. и соавт., 2015]. В то же время, применяемая методика эндоваскулярной окклюзии гонадной вены не избавила от довольно часто выявляемых рецидивов варикоцеле после проведенной операции, причины которых усматривали в особенностях строения яичковой вены, которая нередко имела рассыпной тип [Щебенков, М. В. и соавт., 2001], в особенностях гемодинамического типа варикоцеле и степени гипертензии в левой почечной вене [Неверко И.А., 2005]. И только «тщательное выделение и лигирование всех стволов внутренней семенной вены повышает эффективность устранения варикоцеле» [Стрелков А. Н., 2003]. В связи с этим получила широкое распространение операция Мармара, позволяющая под визуальным контролем лигировать все варикозно-расширенные вены [Кухаркин С.А. и соавт., 2000; Геворкян А.Р. и соавт., 2014]. Имеются сообщения, что ангиомикрохирургическая коррекция варикоцеле позволяет в

95,3% наблюдений получить отличные клинические результаты лечения и сохранить адекватный магистральный венозный отток от яичек с низким количеством рецидивов заболевания (2% случаев) [Махин, Ю. Ю., 2013]. О большей эффективности микрохирургической коррекции варикоцеле пишут другие авторы [Ахвледиани Н.Д. и соавт., 2020]. При реносперматическом типе варикоцеле эффективность операций в ликвидации рефлюкса из левой почечной вены одинакова как при методе Иванисевича, так и при методе Marmar, однако частота рецидивов варикоцеле после микрохирургической варикоцелэктомии значительно ниже [Пипченко О.И., 2006]. Вероятно по этой причине и в силу технической простоты выполнения высокой перевязки яичковой вены (операция Иванисевича), эта операция пользуется наибольшей популярностью среди специалистов, а с целью профилактики рецидивов заболевания стала все чаще применяться лапароскопическая варикоцелэктомия, при которой удается лигировать все стволы семенной вены при рассыпном ее типе [Хабалов В. К., 2003; Кондрашов А. В., 2006; Шаяров Б. А., 2008] По мнению А. Х. Сиднева «лапароскопическая методика позволяет в 100% случаев обнаружить и устранить причину рецидива варикоцеле независимо от варианта анатомического строения внутренней яичковой вены (ее диаметра, извитости, деления, наличия коллатералей, вен-сателлитов)». [Сиднев А. Х., 2008]. Щебенков М.В. и соавт. [Щебенков, М. В. и соавт., 2001] после анализа результатов лечения 1150 детей с варикоцеле методом лапароскопической варикоцелэктомии сообщают о низком количестве рецидивов (0,4-2,3%) и отсутствии осложнений. Схожие данные о низком числе рецидивов варикоцеле после лапароскопических операций приводятся в работах многих авторов [Юрков П.С., 2000; Esposito, C. et al., 2004; Escala, M. et al., 2008; Glassberg, K. I. et al., 2008; Méndez-Gallart R. et al., 2009; Мазырко А.В. и соавт., 2000; Абдуллаев Э.Г. и соавт., 2003; Абоян И. А. и соавт., 2000; Ананьин Б.А., 2005; Битеев В.Х. и соавт., 2001]. Проведенный мета-анализ результатов лечения варикоцеле различными методами - лапароскопическая, микрохирургическая и «открытая» методика

лигирования расширенных вен включающий в себя 1015 пациентов, показал сходные результаты эффективности лечения с наименьшими осложнениями при микрохирургической методике [Hui Ding et al., 2012]. Несколько иные данные получены в другом мета-анализе, результатом которого явилось отсутствие существенных различий между микрохирургией и лапароскопией для увеличения концентрации спермы и времени работы [Wu Xueliang et al., 2017].

Таким образом, использование современных технологий позволяет минимизировать частоту рецидивов варикоцеле и количество послеоперационных осложнений. В то же время, поскольку яичковая вена является путем коллатерального оттока венозной крови, предотвращающей гипертензию в почечной вене, что будет с почечной гемодинамикой, если ее лишит коллатеральных путей оттока? По некоторым данным, при лечении варикоцеле перевязка (или окклюзия) левой гонадной вены иногда приводит к усилению гипертензии в левой почке, что способствует снижению функциональности спленоренального анастомоза и усилению нефропатии [Страхов С.Н. и соавт., 2001; Исаков Ю.Ф. и соавт., 1977; Голицын А.В., 2006; Дан В.Н. и соавт., 1999].

Согласно другому исследованию, установлено формирование венозной почечной гипертензии у больных варикоцеле сразу после эндоваскулярной окклюзии ветвей левой яичковой вены вследствие перекрытия "компенсаторного" рено-тестикуло-кавального шунта. «Операции, окклюдизирующие левую яичковую вену и её ветви (эндоваскулярная окклюзия, перевязка их по Иванисевичу) устраняют приток гипертермичной для гонад крови из левой почечной вены в вены гроздевидного сплетения, но сопровождаются нарушением венозной гемодинамики и изменением реакции почек» [Матар А.А.]. В то же время исследования венозного давления в системе почечной вены до и сразу после эмболизации гонадной вены не выявили существенных его изменений. [Чудновец Л. Г., 2008], хотя в другом исследовании интраоперационно зафиксировано, что сразу же после

эмболизации яичковой вены у 145 пациентов давление в левой почечной вене поднялось на 1 мм рт. ст. у 22,7 %, на 2 мм рт. ст. — у 4,8 %, на 3 мм рт. ст. — у 2,0 % и на 4 мм рт. ст. — у 1,4 %, то есть практически у трети пациентов [Ишметов В.Ш., 2010].

Таким образом, хирургическое лечение варикоцеле в основе своей преследует цель нормализации венозного кровотока в мошонке, и предотвращение венозного рефлюкса из почечной вены, за исключением случаев, сопровождающихся симптомами венозной гипертензии в системе почечной вены, основные пути исследований направлены на профилактику рецидивов и осложнений. В то же время совершенно не изученным остается вопрос о функциональном состоянии почек после перенесенной операции, приводящей к прерыванию пути компенсаторного оттока крови из левой почечной вены при реносперматическом типе варикоцеле. Тем не менее, вопрос проводить или нет оперативное лечение у пациентов с варикоцеле перестал существовать после сообщений о влиянии нарушенного венозного кровообращения на репродуктивную способность мужчин. Первые публикации о благоприятном влиянии операций при варикоцеле на мужскую репродукцию относятся к концу 19, началу 20 столетия [Петроченков Е. В., Ростовская В. В. 2018]. И только после ряда публикаций о высокой эффективности хирургического лечения варикоцеле в плане улучшения качества спермограмм [Tulloch W. S., 1955; Robb W. A. 1955], отношение к варикоцеле кардинально изменились. Абсолютным показанием к оперативному лечению варикоцеле становится бесплодие, поскольку среди вероятных причин нарушения сперматогенеза, варикоцеле занимает главное место [Страхов С.Н., 2001; Першуков А.И., 2002; Кадыров З.А., 2006; Pryor J.L., Howards S.S., 1987; Turner T.T., 1983; Cockett A.T.K. et al., 1984]. Так, нарушения сперматогенной функции наблюдается у 62% мужчин с варикоцеле и проявляется в виде астеноолигозооспермии (57%), а патоспермия и гипотрофия яичка на стороне поражения выявляется в 58% случаев.[Тер-Аванесов Г. В., 1996].

Огромное количество исследований, посвященное влиянию варикоцеле на репродуктивную способность мужчин, принесло противоречий больше, чем решений этой проблемы. С одной стороны, частота встречаемости варикозного расширения вен семенного канатика среди пациентов, обращающихся по поводу бесплодия, свидетельствует в пользу связи варикоцеле и нарушения сперматогенеза, поскольку в 20-40% случаев у мужчин при бесплодии выявляется варикоцеле [Fernando N. et al., 1976; Narayan P. et al, 1981; El-Bayoumi M.A. et al, 1982; Talati I.I., Islahuddin M., 1988; Артифексов С.Б. и соавт., 1998; Буров В.Н. и соавт., 1997; Евдокимов В.В. и соавт., 1993; Ерохин А.П., 2001; Корякин М.В., 1988; Haensch R. et al., 1986; Човелидзе Ш.Г. и соавт., 2004; Romeo C, Santoro G., 2009], с другой стороны нет однозначного понимания механизма влияния варикоцеле на сперматогенез. К примеру, L. Weissbash и соавт. [1983], при сравнительном анализе группы больных с варикоцеле и группы мужчин, не страдающих этим заболеванием, не выявили разницы в частоте отцовства в этих группах. Неоднократно проводимые исследования состояния сперматогенеза у пациентов с варикоцеле свидетельствуют о нарушении его, зависящем от объема варикозно-расширенных вен в мошонке [Nork J.J. et al., 2014]. В то же время, нарушения сперматогенеза диагностируют не у всех больных с варикоцеле. L. Lund и соавторы в своем исследовании наблюдали за изменениями эякулята у мужчин с варикоцеле в течение 8 лет и не обнаружили различий по основным параметрам спермограммы между больными с варикоцеле и контрольной группой. Авторы пришли к выводу, что варикоцеле не оказывает никакого негативного влияния на сперматогенез в течение длительного времени [Lund L., Larsen S. B., 1998].

Тем не менее, не взирая на то, что связь варикоцеле и нарушения сперматогенеза просматривается только в виде статистики (встречаемость варикоцеле у пациентов с мужским бесплодием), к середине 70-х годов 20 столетия во всем мире изменились показания к операции – оперировать варикоцеле вне зависимости наличия бесплодия у пациентов. По мнению

исследователей, необходимо оперировать каждого подростка с варикоцеле с профилактической целью, поскольку выраженность варикозного расширения вен не коррелирует с выраженностью нарушения сперматогенеза [Згонник Ю.М., 1986; Рыжаков Ю.Д., 1987], а угнетающее воздействие варикоцеле на сперматогенез и развитие бесплодия считаются настолько бесспорным, что варикоцелектомию рекомендуют проводить без предварительного исследования эякулята [Першуков А.И., 2002, Zucchi A. et al., 2006; Wu A.K., Walsh T.J., 2008].

О пользе оперативного лечения варикоцеле в раннем возрасте судят по состоянию яичек, оцениваемому по динамике их размеров и консистенции. Перспективное контролируемое исследование у 88 случайно выбранных подростков с варикоцеле, поделенных на две группы, в одной из которых пациенты оперированы, а в другой нет. Обследование подростков через год показало увеличение размеров левого яичка и концентрации сперматозоидов в эякуляте у оперированных по поводу варикоцеле пациентов и отсутствие динамики роста яичка и концентрации сперматозоидов у пациентов группы наблюдения [Laven J. S. et al., 1992]. Аналогичные результаты были получены в другом перспективном исследовании [Yamamoto M., et al., 1995] и мета-анализе [Li F. et al., 2012].

Более того, выжидательная тактика у подростков с варикоцеле в 100% случаев сопровождается прогрессирующей атрофией яичка и не зависит от выраженности варикозного расширения вен семенного канатика. При этом прогрессия атрофии яичек и нарушения сперматогенеза в случае консервативного ведения подростков с варикоцеле прямо пропорциональна степени выраженности варикозного расширения вен семенного канатика [Афоко А. А., 2009; Коган М.И. и соавт., 2009].

В то же время имеются сообщения о неоднозначности результатов оперативного лечения варикоцеле, поскольку усиливающийся рост левого яичка отмечен у 30,4 % повторно обследованных детей, а прогрессирование патологических изменений — у 40,3 % пациентов. [Осипов И. Б. и соавт.,

2015]. Спорным решением оперирование варикоцеле у подростков считают и другие исследователи, допуская выполнение операции лишь в случаях усиливающейся гипотрофии яичка [Elder J., 2019]. О спорности результатов хирургического лечения варикоцеле у подростков в последнее время высказываются все чаще, приводя данные, что хороший анатомический результат в виде усиления роста яичка после операции не гарантирует улучшения его функционального состояния [Zhou T, et al., 2015; Сизонов В.В. и соавт., 2015], а субъективная оценка изменений яичка в послеоперационном периоде влечет за собой неминуемую ошибку [Erdoğan N. et al., 2020]. Так, нарушение интратестикулярного кровотока сохранялось у 51,4% больных с варикоцеле [Vásquez F. et al., 2016;], а фертильность, независимо от характера выполненных оперативных вмешательств, не восстанавливается более чем у половины пациентов. Это позволило сделать вывод о неэффективности практики хирургического лечения варикоцеле у детей. [Пыков М.И. и соавт., 2005].

Таким образом, положительное или отрицательное влияние варикоцелэктомии на состояние сперматогенеза, равно как и эмболизации яичковой вены, по сравнению с наблюдением у детей и подростков с варикоцеле, являются спорными. Неубедительные данные о преимуществах хирургического лечения варикоцеле у детей и подростков с точки зрения объема яичек и концентрации сперматозоидов не свидетельствуют о восстановлении или сохранении фертильности в будущем [Silay Mesrur Selcuk et al., 2019]. Интересные данные опубликовали G. Vogaert с сотрудниками [Vogaert G. et al., 2013]. Они наблюдали 661 пациента с варикоцеле с подросткового до тридцатилетнего возраста, сформировавших группу оперированных (372 человека), и группу наблюдения (289 человек). Отцовство было достигнуто в 85% случаев группы наблюдения и 78% пациентов, оперированных в подростковом возрасте ($p > 0,05$). На основании этого сделан вывод, что скрининг и оперативное лечение варикоцеле в подростковом возрасте не улучшают вероятность будущего отцовства.

Аналогичные результаты были получены В.В. Сизоновым [Сизонов В.В. и соавт., 2019]. Исследователи из Германии так же отмечают неоднородность результатов лечения варикоцеле у подростков в плане состояния их фертильности, опубликованных за последние годы, что заставляет их усомниться в необходимости раннего проведения оперативного лечения при этой патологии. Тем не менее, согласно рекомендациям Европейского общества андрологов хирургическое лечение варикоцеле у детей и юношей необходимо выполнять в случае отставании в росте левого яичка от правого (разница в объеме >2 мл или 20%), дополнительный крипторхизм, двустороннее выраженное варикоцеле, и в случае патологических изменений спермы у старших юношей [Chu D.I. et al., 2017; Yiakoumos T. et al., 2020]. Аналогичные рекомендации дают AUA, EUA и Европейское общество детской урологии (ESPU) [Cannarella R. et al., 2019]. Более того, варикоцеле I-II степени у подростков необходимо расценивать как функциональное состояние, не требующее оперативной коррекции у 31,1% пациентов [Закаидзе С.И., 2012]. О дифференцированном подходе к лечению варикоцеле у детей и подростков пишут и другие исследователи [Locke J.A. et al., 2017; Elder J., 2019; Bertolotto M., 2020].

При этом, если профилактическое лечение детей и подростков с варикоцеле в плане сохранения их фертильности в будущем является абсолютно не оправданным, то выработка показаний к лечению «клинически важных» случаев варикоцеле у детей требует своего развития [Macey M.R. et al., 2018]. Тем более, что анализ публикаций по результатам лечения варикоцеле у бесплодных мужчин свидетельствует о кратковременной эффективности у 26-40% пациентов [Lundy S.D. et al., 2017]. Всё это говорит о том, что операция должна выполняться по строгим показаниям, а не с профилактической целью [Жиборев Б.Н., 2000]. В этой связи дальнейшее развитие отношения к лечению варикоцеле строится с позиций лечения имеющегося мужского бесплодия, и одним из основных показаний к оперативному лечению варикоцеле является нарушение фертильности

пациента. Тем более, что имеются весьма оптимистичные публикации, согласно которым оперативное лечение варикоцеле восстанавливает репродуктивную функцию у 65% пациентов и последующим наступлением беременности у 50% супружеских пар [Тер-Аванесов Г. В., 1996]. Накопленный опыт лечения мужского бесплодия при варикоцеле, невзирая на обилие сообщений о положительном влиянии оперативного лечения на состояние сперматогенеза [Brown J.S., 1976; Schlegel P.N., 1997; Shafik A. et al., 1980; Baazeem A. et al., 2011; Masson Puneet, Brannigan Robert E., 2014; Sedaghatpour Dillon, Berookhim Boback M. 2017;], всё больше свидетельствует о неоднозначности такого утверждения [Silay Mesrur Selcuk et al., 2019]. К примеру, проведенное контролируемое испытание эффективности перевязки яичковых вен у больных с числом сперматозоидов более 20 млн/мл, показало, что фертильность восстанавливается всего в 10% случаев. Поэтому при обсуждении схемы лечения с больным не стоит делать слишком оптимистичных прогнозов [Свердлофф Р., Бхасин Ш., 1999]. На результаты лечения в плане восстановления фертильности не оказывает никакого влияния и методика операции по поводу варикоцеле. Проведенный мета-анализ результатов оперативного лечения в зависимости от уровня доступа к варикозным венам (паховый, подпаховый и надпаховый) не выявил статистически значимой разницы в изменении качества спермограмм, хотя частота наступления беременности при паховом доступе была статистически значимо выше [Schauer Ingrid et al., 2012].

Хотя принято считать, что улучшение показателей спермограммы после операции по поводу варикоцеле отмечается у 40%- 55% случаев пациентов [Cocuzza M. et al., 2009; Пугачев А.Г. и соавт., 2010], все чаще стали отмечать отрицательное влияние оперативного лечения на сперматогенез [Свердлофф Р., Бхасин Ш., 1999; Годлевский Д.Н. и соавт., 2001; Тарусин Д.И. и соавт., 2001] и усматривать отсутствие связи между варикоцеле и бесплодием [Cockett A.T.K. et al., 1979; Locke J.A., et al., 2017]. Негативное влияние варикоцелэктомии на сперматогенез отмечается в

среднем у 28% оперированных пациентов [Годлевский Д.Н., Кондаков В.Т., 2001; Бавильский В.Ф. и соавт., 2000; Жиборев Б.Н. 2000; Шорманов И.С., Рыжков А.И., 2018].

Хирургическое лечение и консервативное наблюдение предлагают сопоставимые исходы лечения бесплодия у мужчин в плане частоты наступления беременности у их партнерш (комбинированные вспомогательные и без посторонней помощи показатели беременности составляют около 40%). [O'Brien Jeanne H. et al., 2004].

Относительно невысокий и не стойкий результат хирургического лечения варикоцеле у мужчин с бесплодием в большинстве своем продиктован непониманием механизма повреждения сперматогенеза у этих пациентов. Активно проводимые исследования, призванные дать ответ на природу повреждения сперматогенеза при варикоцеле, так же ясности не внесли. Предложено множество версий его нарушения – от влияния температурного фактора, до гипоксии и аутоиммунного механизма. Самой первой теорией повреждения сперматогенеза при варикоцеле и самой очевидной явилось предположение о повышении температуры в мошонке за счет варикозно-расширенных вен. В своих работах Т. Takada и соавт. доказал, что у больных с варикоцеле температура в мошонке на 1,43°C выше, чем у мужчин без варикоцеле [Takada T. et al., 1996.]. Повышение температуры в мошонке по мнению К. Shiraishi и соавт. является одним из основных факторов, ухудшающих сперматогенез и стероидогенез в яичках при варикоцеле [Shiraishi K. et al., 2010]. Теории мошоночной гипертермии (отрицательного влияния повышенной температуры на левое яичко за счет расширенных варикозных вен) придерживаются и другие исследователи [Korman M. et al., 1970.; Few is RW, Harrison RM., 1974.]. Эта теория предполагала, что нарушения сперматогенеза тем выраженнее, чем выше стадия варикоцеле. Однако в последующем появились публикации, свидетельствующие об отсутствии связи между нарушением сперматогенеза и выраженностью варикозного расширения вен в мошонке. К примеру,

выраженное повреждение сперматогенеза, вплоть до азооспермии, встречается при небольшой степени варикоцеле, а при варикоцеле 3 степени – изменения в спермограмме отсутствуют [Капто, А.А., 1994]. Утверждается, что даже субклиническое не оперированное варикоцеле, оказывает негативное влияние на функцию яичка и на сперматогенез [Pasqualotto F. et al., 2005]. А при клинико-экспериментальном исследовании температуры яичек при левостороннем варикоцеле методами электротермометрии, тепловизионной и СВЧ-термометрии не выявлено разницы между левым и правым яичками, что не подтверждает гипотезу о роли гипертермии в патогенезе бесплодия при варикоцеле [Рыжаков Ю.Д., 1987].

По мнению Е.Б. Мазо и соавт. (1990) дилатации вен левого надпочечника, как следствие гипертензии в левой почечной вене, приводит к сбросу в венозную систему яичка гормонов и вазоактивных субстанций почки и надпочечника и вызывает повышенную продукцию кортикостероидов, подавляющих сперматогенез [Мазо, Е.Б. и соавт., 1990].

Довольно широкое распространение получила теория циркуляторных нарушений в яичках при варикоцеле и, как следствие, их гипоксия. Поскольку сперматогенный эпителий очень чувствителен к гипоксии [Грицуляк Б.В. и соавт., 1984], то длительное ее воздействие может губительно сказаться на сперматогенезе, причем гипоксический асперматогенез является аутоиммунным процессом [Медведев Ю.А., Турганбаев Ш.Т., 1973]. Сторонники циркуляторной гипоксии в яичках у пациентов с варикоцеле объясняют механизм ее развития не только нарушением венозного кровотока в паренхиме яичек, но и снижением артериального притока, обусловленного компенсаторным артериальным спазмом, причем этот процесс всегда двухсторонний [Артифексов С.Б. и соавт., 1998; Мозжухин В.Б., 1986.; Рыжаков Ю.Д., 1987; Мамонов М.В., Крупин В.Н., 2005; Крупин В.Н., Мамонов М.В., 2005; Крупин В.Н., Мамонов М.В., 2009; Крупин В.Н. и соавт., 2013]. Комплексная экспериментально-клиническая оценка состояния кровотока органов

мошонки (яички и их придатки) показала, что при веногипертензии наблюдается сложная двухэтапная его перестройка, включающая венозный застой (на ранних стадиях развития процесса) и присоединение посткапиллярного блока микроциркуляции, что проявляется спазмом артериального сегмента сосудистого русла [Talati I.I., Islahuddin M., 1988; Есипова И.К., 1989; Артифексов С.Б., 1991; Артифексов С.Б. и соавт., 1998].

По мнению Y. Gat и соавт. (2005), в основе негативного влияния варикоцеле на сперматогенез является повышение гидростатического давления в системе венул яичка, что, в свою очередь нарушает микроциркуляцию и обуславливает гипоксию яичка. При длительной гипоксии это может привести к необратимым дегенеративным изменениям сперматогенного эпителия и азооспермии [Gat Y. et al., 2005]. Именно гемодинамические нарушения, приводящие к гипоксии, являются ключевым моментом в запуске аутоиммунного процесса в паренхиме яичек (Сизякин Д.В., 2007). Важную роль играет связанное с варикоцеле нарушение ультраструктуры компонентов гематотестикулярного барьера. При этом патология сперматогенеза наступает в результате снижения трофики клеток Сертоли, морфологических изменений стенок капилляров и гипоксии [Романенко А. М., Малышкин И. Н., 1996]. В то же время, нарушение целостности гемато-тестикулярного барьера является основой для развития аутоиммунного механизма повреждения сперматогенеза при варикоцеле, что было показано в ранних работах [Райцина С.С. и соавт., 1973; Ендолов В.В., 1978; Крупин В.Н., 1988]. Более высокое содержание антиспермальных антител в крови у больных с варикоцеле впервые отметили P.Rumke и G.Hellinga [Rumke P, Hellinga G. 1959], в последующем методом иммуноферментного анализа (ИФА) было доказано, что у пациентов с варикоцеле антиспермальные антитела встречаются в более высоком титре, чем у пациентов без варикоцеле [Golomb J., et al. 1986.], а их значение для развития бесплодия неоднократно подчеркивали и другие исследователи [Крупин В.Н., 1988; Gilbert V.R. et al., 1989; Божедомов В.А. и соавт., 2000;

Камалов А.А., Охоботов Д.А. 2017; Шорманов И.С., Рыжков А.И., 2018]. Имеются данные, что антиспермальные антитела в сыворотке крови и на поверхности сперматозоидов в титрах, укладывающихся в референтный интервал, приводят к развитию астенозооспермии путем цитотоксического действия на сперматозоиды и их агглютинации [Пичугова С. В., 2014]. В то же время в ряде публикаций авторы ставят под сомнение связь развития аутоиммунитета к сперматозоидам и варикоцеле [Heidenreich A. et al., 1994; Gubin D.A. et al., 1998], называя ее сугубо теоретической [Mazumdar M.D., Levine, A.S., 1998], поскольку данных за то, что варикоцеле является фактором риска появления антител к сперматозоидам сегодня недостаточно [Marconi M., Weidner W., 2009; Александрова Л. М., 2012]. Более того, сама операция по поводу варикоцеле может являться триггером для запуска процесса выработки антиспермальных антител [Божедомов В. А., Теодорович О. В., 2005; Tung K.S., Teuscher C., 1995].

Возможным механизмом нарушения фертильности эякулята при возникновении антиспермального иммунитета на фоне варикоцеле является повышенная продукция активных форм кислорода и усиление фрагментации ДНК сперматозоидов [Александрова Л. М., 2012]. Оксидативный стресс как правило приводит к повреждению и деформации сперматозоидов, что влечет за собой нарушение фертильности спермы [Fu H. et al., 2016]. Имеются исследования, доказывающие наличие более высокой стимуляции продукции активных форм кислорода в сперматозоидах бесплодных мужчин при варикоцеле в сравнении с таковой у мужчин без варикоцеле, при этом концентрация активных форм кислорода находится в прямой зависимости от степени варикоцеле [Wesse D.L. et al., 1993; Mazzilli F. et al., 1994; Shyam S.R. et al., 2004]. Более высокая частота повреждения и фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с варикоцеле по сравнению с контрольной группой выявлена в проведенном мета-анализе 12 исследований [Wang Y.J. et al., 2012]. К такому же выводу пришли авторы двух других исследований, в которых выявлено почти двукратное преобладание степени фрагментации

ДНК у пациентов с варикоцеле, нежели без него [SalehR.A. et al., 2003; SmithR.etal., 2006].

Таким образом, отсутствие убедительного механизма влияния варикоцеле на сперматогенез с одной стороны, и наличие высокой степени корреляции повреждений сперматозоидов при варикоцеле с другой стороны, привело к появлению идеи об опосредованном участии варикоцеле в развитии infertility. Вероятно, по этой причине все чаще обсуждается гипотеза кофакторности варикоцеле в развитии бесплодия в комбинации с другими причинами [Marmar J.L., 2001; NiesclagE.et al., 2010; EisenbergM.L. et al., 2011], согласно которой основным фактором развития антиспермального иммунитета является нарушение целостности гемато-тестикулярного барьера в результате других причин, варикоцеле является только кофактором. Это не противоречит ранее опубликованным результатам исследований [Райцина С.С., 1985; Marconi M., Weidner W., 2009; Александрова Л. М. 2012; Божедомов В.А. и соавт., 2012]. Тем не менее, антиспермальный иммунитет значительно снижает эффективность варикоцелэктомии при мужском бесплодии. И хотя оперативное лечение варикоцеле ослабляет выраженность аутоиммунной реакции, но полностью его не прекращает [Александрова Л. М. 2012; Шорманов И.С., Рыжков А.И., 2018].

Есть мнение, что варикоцеле само по себе не обязательно приводит к бесплодию, а показатели спермограмм далеко не всегда отличаются от показателей здоровых мужчин, более того, отклонения этих показателей не имеют специфики и «не могут быть использованы в качестве доказательства патогенетической связи варикоцеле и бесплодия» [Артифексов С.Б. и соавт., 2001]. В этой связи стали обращать внимание на другие факторы, негативно влияющие на сперматогенез у пациентов с варикоцеле. Отмечается, что наличие у бесплодных мужчин помимо варикоцеле хронического воспаления простаты значительно ухудшает качество эякулята [Осадчук Л.В. и соавт., 2014], а исследование, проведенное в разных странах, показало влияние

генитальной инфекции на сперматогенез у мужчин, причем возбудитель обнаруживается у мужчин с варикоцеле намного чаще, чем у пациентов без варикоцеле или в контрольной группе здоровых мужчин [Peeraeyeh S.N. et al., 2008]. Проведенное специальное исследование выявило связь инфицирования половых путей и нарушений сперматогенеза в зависимости от активности воспалительного процесса. Так, оппортунистические инфекции в активной фазе у детей и подростков, оперированных по поводу варикоцеле, в 60% случаев сопровождается нарушением сперматогенеза, в то время как в неактивной фазе сперматогенез не нарушается [Кириченко С. В., 2005].

Итак, отсутствие полного понимания патогенеза нарушений оплодотворяющих свойств спермы у пациентов с варикоцеле, неудовлетворительные результаты хирургического лечения бесплодия при варикоцеле, побуждает к поиску иных путей решения этой проблемы [Бердников М.А., Антипов Н.В., 2016]. С развитием новых технологий в области репродуктологии все чаще стали появляться рекомендации решения проблемы бесплодия в супружеской паре при варикоцеле путем включения их в программу ВРТ [Буров В. Н. и соавт., 1997; Александрова Л. М., 2012], хотя и здесь не все так однозначно, поскольку вспомогательные репродуктивные технологии не могут исключить «повышенного риска невынашивания беременности и формирования аномалий развития плода, характерных для варикоцеле» [Артифексов С.Б. и соавт., 2001].

1.2. Функциональное состояние почек в условиях нарушения венозной почечной гемодинамики.

Из всех патологических процессов, которые развиваются в результате нарушения гемодинамики в почке, почечная гипертензия является одной из наиболее частых причин вторичной артериальной гипертензии. Согласно современной классификации артериальной гипертонии, почечная гипертензия определяется как гипертензия, патогенетически связанная с

патологией почек. При этом отмечается двоякое значение почки в возникновении и течении артериальной гипертензии – с одной стороны, почка сама является причиной развития артериальной гипертонии, с другой – служит органом-мишенью для гипертонической болезни. Другими словами, имеется «порочный круг». В настоящее время общепризнанным является факт, что при повреждениях почки артериальная гипертензия приводит к более раннему развитию почечной недостаточности [Brenner B., Mackenzie H., 1997]. Это подтверждается тем, что среди пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности гипертензия, как причина нарушения функции почек находится на втором месте после сахарного диабета [Klag M.J. и соавт., 1996]. В общей сложности на долю почечной гипертензии приходится около 5% всех пациентов, страдающих артериальной гипертензией [Novick A.C., 1996].

В основе почечной артериальной гипертензии может лежать множество нозологических форм, которые делят на две основные группы: заболевания, характеризующиеся первичным поражением почечных сосудов, и поражением паренхимы почки с последующим развитием гипертензии. В основе сосудистых форм почечной гипертензии лежат заболевания, повреждения или аномалии почечных сосудов, приводящие к функционально значимому нарушению почечного кровотока. Решающее значение имеет не сам факт поражения почечных сосудов, а степень снижения кровотока в почке [Крупин В.Н., 2005].

Значение почек в развитии повышенного артериального давления было описано еще в первой половине XIX века [Bright R., 1827]. Позднее выделено вещество, вырабатываемое почками и способствующее повышению артериального давления, которое получило название «ренин» [Tigerstedt R., Bergmann T.G., 1989]. Позднее удалось определить основные патогенетические механизмы развития почечной гипертензии, хотя окончательной ясности в этом до сих пор нет.

Основная роль в развитии вазоренальной гипертензии принадлежит ренин-ангиотензиновой системе, активизирующейся при снижении почечного кровотока [Davis J. O. и соавт., 1976]. При этом, активация ее регулируется механизмом, опосредованным барорецепторами стенок афферентных почечных сосудов и запускается в ответ на изменение давления в артериолах, приносящих кровь к почечным клубочкам: снижение давления стимулирует продукцию ренина, а его повышение тормозит рениновую секрецию [Tobian L. и соавт., 1959].

Длительное нарушение почечного кровотока, способствующее развитию вазоренальной гипертензии, характеризующейся прогрессирующей почечной ишемией, приводит к развитию нефросклероза и нарушению функции не только первично пораженной, но и контрлатеральной почки [Серов В.В., Пальцев М.А., 1993]. Независимо от основного заболевания и наличия осложняющих факторов, прогрессирующие повреждения почек сводятся к атрофии и гипоксии канальцев, повреждению перитубулярных капилляров, интерстициальному фиброзу и хронической уремии.

Затруднение оттока по левой почечной вене (ЛПВ) приводит к флебогипертензионной нефропатии [Сухов М.Н. и соавт., 2010; Ольхова Е.Б., 2002; Поляев Ю.А. и соавт., 2010; Могила С.М., 1980; Сантоцкий Е.О. и соавт., 2009; Елисеева Л. Н. и соавт., 2009; Нурмеев И.Н. Рашитов Л.Ф., 2008; Страхов С.Н., 2006; Шорманов И.С., 2006], поскольку гипертензия в почечной вене любого генеза, может явиться причиной нарушения внутрипочечного кровотока, что, в свою очередь, приводит к нарушению функции почки [Ферзаули А.Н. и соавт., 1997; Ахунзянов А.А., Нурмеев И.Н., 2010], фиброзу перерождению части клубочков почек с протеинурией и гематурией [Лопаткин Н.А., Морозов А.В., 1974; Морозов А.В. и соавт., 1977; Ekim M. et al., 1999; Lee C.C. et al., 1993]. Механизм этих патологических процессов обусловлен развитием веногипертензионного отека почечной ткани и артериовенозного шунтирования, обуславливающих

гипоксию почек [Сухов М.Н. и соавт., 2011; Нурмеев И.Н. Рашитов Л.Ф., 2008; Страхов С.Н., 2006].

Почечная венная гипертензия, следствием которой является нарушение капиллярного кровотока, приводит к застойным процессам в почке. Клинически это проявляется в виде протеинурии, микро- или макрогематурия. Усиление образования ренина на фоне застойных явлений приводит к развитию артериальной гипертензии нефрогенного характера.

Нередко венозная гипертензия в левой почке приводит к развитию варикоцеле, являющемуся проявлением компенсаторных механизмов коллатерального сброса крови из левой почечной вены.

Наиболее частой причиной почечной венозной гипертензии является сдавление ее в так называемом аортomezентериальном «пинцете», что обусловлено анатомическими особенностями расположения левой почки. Левая почечная вена, длиной 5-9 см начинается от левой почки и впадает в нижнюю полую вену, при этом дистальный отдел её располагается между передней стенкой аорты и задней стенкой проксимального сегмента верхней брыжеечной артерии, что является причиной уязвимости этого участка почечной вены в плане ее окклюзии. Сдавление дистального отдела левой почечной вены в аортomezентериальном участке чаще всего возникает вследствие отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты под острым углом [Hohenfellner M. et al., 1991; Shokeir A.A. et al., 1994], хотя это может наблюдаться и у пациентов с ретроаортальным расположением дистального отдела левой почечной вены или при опущении левой почки, аномально высоком расположении левой почечной вены [Wendel R.G. et al., 1980]. Нередко сдавление почечной вены в зоне отхождения артерии мезентерика отмечается у пациентов астенического телосложения с высокой подвижностью внутренних органов при вертикальном положении тела, при этом в положении лежа на спине сдавления почечной вены не наблюдается. К сужению левой почечной вены может привести и выраженный фиброз в зоне отхождения верхней брыжеечной артерии [Zhang H. et al., 2007].

Следствием сдавления или сужения левой почечной вены в зоне отхождения верхней брыжеечной артерии, является престенотическое расширение левой почечной вены, нарушение кровотока по ней, что, в конечном итоге, приводит к развитию регионарной венозной гипертензии.

Как показали проведенные исследования, сдавление левой почечной вены аортомезентериальным "пинцетом" и снижение скорости кровотока в левой почечной вене выявляются и у здоровых мужчин, не имеющих варикоцеле или другой клиники веногипертензии [Степанов В.Н. и соавт., 1998]. Вероятнее всего, наличие затрудненного венозного оттока от левой почки в аорто-мезентериальном промежутке компенсируется оттоком венозной крови по гонадной, надпочечниковой и поясничным венам, что в большинстве случаев предотвращает развитие клинических признаков поражения почки. А, по мнению отдельных исследователей, локальная венозная гипертензия в левой почечной вене у пациентов с варикоцеле самопроизвольно купируется с возрастом за счет формирования естественных обходных анастомозов [Чудновец Л. Г., 2008]. Для оценки состояния венозного почечного кровотока и выяснения причин нарушений его при варикоцеле широкое признание получило использование ультразвуковых методов диагностики, хотя и остаётся до сих пор много нерешенных вопросов о методике проведения исследования и воспроизводимости данных [Trum J.et al., 1996; OkcadaM.et al., 1998; TakebayashiS.et al., 1999]. Проведенные исследования подчеркивают важность оценки гемодинамических характеристик кровотока как при скрининге флеборенальной гипертензии, так и в динамике наблюдения за пациентом [Пыков М. И. и соавт., 1999; Перевезенцева Ю. Б. и соавт., 2003.].

В тех случаях, когда нарушение оттока венозной крови от почки не компенсируется анастомозами, формируется повышенное венозное давление в системе почечных вен, а венозная почечная гипертензия приводит к возникновению таких осложнений со стороны почки, как гипоксия. Известно, что тканевая гипоксия почки является основным повреждающим

фактором почечной ткани, нередко приводящая к нефропатии [Морозов А.В. и соавт., 1977; Lee C.C. et al., 1993; Ekim M. et al., 1999; Ферзаули А.Н. и соавт., 1997. Страхов С.Н. и др., 2001]. Риск развития нефропатии у пациентов с изначально здоровыми почками, после перенесенного повреждения почечной ткани и с восстановлением функции почек в последующем до исходных показателей в течение короткого периода (90 дней), является высоким. Так, у 10-15% пациентов в течение 2,5 лет формируется стойкая почечная дисфункция [Vucaloiu I.D. и соавт., 2012; Jones J. и соавт., 2012]. Другими словами, повреждение почечных структур при кратковременном ишемическом воздействии и последующем восстановлении функциональных возможностей почек, в последующем может привести к фиброзу почечных канальцев, а он, в свою очередь, может явиться триггерным механизмом для развития хронической болезни почек. С целью унифицирования понятий патологических процессов в почке и механизма их развития, диагностических критериев и тяжести повреждений, была предложена концепция острого повреждения почек [Mehta R. L. et al., 2007]. Согласно патогенетической классификации острого повреждения почек, факторы, повлекшие повреждение почечной ткани, делят на три группы: преренальные, ренальные, постренальные [Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., 2020]. При этом острое повреждение почек вследствие нарушения венозного кровотока относят к группе преренальных повреждений в результате гипоперфузии почечной ткани [Смирнов А.В., 2015].

Заподозрить развитие острого почечного повреждения в течение ближайших суток с высокой долей вероятности (до 73 %) можно путем определения уровня биологических маркеров [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., и соавт., 2016.; Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014; Павлов В.Н., Пушкарев А.М., Ракипов И.Г. и др., 2015]. Острое повреждение почек является сложным патологическим процессом с несколькими патогенетическими причинами, поэтому для ранней диагностики этого процесса одного биомаркера часто бывает недостаточно, поэтому

необходимо пользоваться определением нескольких биомаркеров [Herget-Rosenthal S. et al., 2007].

Биохимические маркеры больше являются специфичными для диагностики острого повреждения почек, связанного с наличием структурных изменений в почках, обусловленных преимущественно гемодинамическими нарушениями [Endre, Z. H. et al., 2013; Charlton, J. R. et al., 2014.].

Таким образом, к настоящему времени можно утверждать, что варикоцеле в подавляющем большинстве случаев является следствием затрудненного венозного кровотока в левой почечной вене в результате сдавления ее в аорто-мезентериальном «пинцете» и развивается как компенсаторный механизм нормализации почечного венозного давления. При недостаточном функционировании этого компенсаторного механизма развивается ишемия почечной ткани с формированием ее повреждения, проявляющемся на ранних этапах альбинурией и гематурией. Распространенность варикоцеле в популяции бесплодных мужчин носит сугубо статистический характер, так как в разной возрастной группе частота выявления варикоцеле различна и увеличивается с возрастом. Учитывая тот факт, что средний возраст пациента с бесплодием, согласно данным Института Маркеса (Барселона, Испания), составляет 41,8 лет, то встречаемость варикоцеле у мужчин с бесплодием может укладываться в референсный интервал для этой возрастной популяции. Влияние варикоцеле на репродуктивную функцию остается спорным, поскольку до конца не выяснен механизм повреждения сперматогенеза при варикоцеле, а эффективность хирургического лечения варикоцеле, в плане восстановления фертильности пациента, до настоящего времени остается весьма сомнительной.

Наконец, практически не изученным остается вопрос о состоянии почек в отдаленном периоде после ликвидации компенсаторного механизма венозного оттока из левой почечной вены путем окклюзии семенной вены.

Исследования, отражающие состояние венозного давления в почечной вене при окклюзии семенной вены, выполнены интраоперационно и не являются однозначными.

Все вышеизложенное диктует необходимость проведения исследования влияния хирургического лечения варикоцеле на функциональное состояние почек и оправданности варикоцелэктомии, как метода лечения бесплодия у мужчин.

Глава 2. Материалы и методы исследований.

2.1. Клиническая характеристика больных.

В основу работы положены результаты клинических наблюдений и обследования 865 пациентов с варикозным расширением вен семенного канатика в возрасте 18-39 лет, проходивших лечение на клинической базе кафедры урологии им. Е.В.Шахова ФГБОУВО ПИМУ МЗ РФ с 1983 по январь 2018 года и данные анкетирования 482 мужчин в возрасте 30-51 года, ранее оперированных по поводу варикоцеле. Кроме того, проведено анкетирование 412 мужчин в возрасте 20 – 55 лет - пациентов терапевтических и кардиологических отделений городов Нижнего Новгорода и Чебоксары, получающих терапию по поводу артериальной гипертензии.

По клиническому течению варикоцеле больные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений сперматогенеза. В первую группу (584 человека) вошли больные варикоцеле с нарушенным сперматогенезом. Вторая группа (281 человек) состояла из мужчин, имевших варикоцеле и нормальный сперматогенез, подтвержденный лабораторными данными и/или наличием здоровых детей. По возрастному составу и наличию сопутствующей патологии группы были однородными (Таблица 1).

Таблица 1 - Возрастной состав больных варикоцеле в зависимости от состояния сперматогенеза (n=865).

Возраст	Нарушенный сперматогенез (I группа)		Нормальный сперматогенез (II группа)	
	абс.	%	абс.	%
18 – 20 лет	281	48,14	137	48,76
21 – 30 лет	203	34,76	104	37,01
31 – 39 лет	88	14,95	40	14,23
Всего	584	100	281	100

Сопутствующие заболевания, учитывая относительно молодой возраст пациентов, представлены в основном болезнями мочеполовой системы, хотя были и другие соматические заболевания. Наиболее часто выявлялись кисты придатков яичек (11 больных) и хронический простатит (10 случаев). В возрасте до 20 лет сопутствующие заболевания были связаны с врожденной патологией (фимоз, кисты придатка яичка, гидроцеле). Из общесоматических заболеваний у трёх пациентов имелась артериальная гипертензия.

Хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы встречались преимущественно в возрастной группе после 20 лет, а в группе старше 30 лет, наряду с хроническими воспалительными заболеваниями, имело место нарушение эректильной функции.

Таблица 2 - Сопутствующая патология, выявленная у больных с варикоцеле (n=42).

Нозология	Нарушенный сперматогенез	Нормальный сперматогенез
Эректильная дисфункция	1	1
Фимоз	2	-
Киста придатка	7	4
Гидроцеле	3	-
Липома мошонки	2	-
Хр. простатит	7	3
Хронический пиелонефрит	5	3
Мочекаменная болезнь	-	1
Артериальная гипертензия	2	1

Выявленная сопутствующая патология у больных исследуемых групп в подавляющем большинстве случаев не влияла на течение основного заболевания и планируемое лечение.

Подавляющее большинство пациентов активно обратились к врачу по поводу своей патологии (734 человека), а у 131 пациента варикозное расширение вен семенного канатика выявлено при профилактическом осмотре в школах, высших и средних специальных учебных заведениях, военных комиссариатах или во время осмотра при обследовании по поводу бесплодия.

Наиболее частой жалобой при варикоцеле является увеличение размеров мошонки на стороне поражения. Боли в мошонке также являются достаточно частым проявлением варикозного расширения вен семенного канатика. При этом выраженность болевого синдрома зависела от вида профессиональной деятельности и физических нагрузок больных. С жалобами на бесплодие обратился практически каждый третий больной с варикоцеле.

По степени выраженности варикозного расширения вен семенного канатика, больные распределились следующим образом (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение больных по степени варикоцеле.

Степень варикоцеле	I группа		II группа	
	абс	%	Абс	%
I степень	49	8,4	23	8,2
II степень	196	33,6	96	34,2
III степень	339	57,9	162	57,6
Всего	584	100	281	100

У большей части пациентов было выявлено варикоцеле III степени – 57,9% (339 больных) в I группе и 57,6% (162 больных) во II группе.

Наименьшее количество больных было выявлено с I степенью варикоцеле – 8,4% (49больных) в I группе и 8,2% (23 больных) во II группе.

Одинаковое количество больных с третьей степенью варикоцеле в группах пациентов с бесплодием и нормальным сперматогенезом свидетельствует о вероятном наличии дополнительных факторов бесплодия помимо нарушения венозной гемодинамики.

В клиническом анализе крови отклонений от нормальных показателей ни у кого из пациентов выявлено не было.

При клиническом исследовании мочи альбуминурия выявлена у 116 пациентов (13,41%), а микрогематурия у 178 (20,57%) человек. При этом какой-либо корреляции между состоянием сперматогенеза и наличием белка в моче выявлено не было. Среди пациентов первой группы белок в моче выявлялся у 79 человек (13,52%), а у пациентов с нормальной спермограммой у 37 человек (13,16%) (таблицы 4,5).

Как альбуминурия, так и микрогематурия в большинстве случаев носили характер ортостатической или альбуминурии и микрогематурии после физической нагрузки. У пациентов с микрогематурией эпизоды появления эритроцитов в моче практически всегда возникали после болевого симптома в левом яичке и левой половине живота после физической нагрузки.

Таблица 4 - Частота и характер альбуминурии у пациентов с варикоцеле (абс/%).

Характер альбуминурии (г/л)	Пациенты первой группы n=79	Пациенты второй группы n=37
Слабая (0,033-0,066)	32/40,5%	17/45,9%
Умеренная (0,066-0,33)	29/36,7%	11/29,7%
Значительная (более 0,33)	18/22,8%	9/24,3%

Нормой принято считать выделение белка с мочой до 20 мг/л (0,02 г/л) [Лифшиц В.М., Сидельникова В.И., 2011]. Микроальбуминурией считается диапазон концентраций альбуминов от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200

мкг/мин, которая нередко выявляется у больных различными вариантами артериальной гипертензии. Отмечено, что у нелеченых больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией распространенность микроальбуминурии колеблется от 15 до 40%, составляя, в среднем, около 25% [Bigazzi R. et al., 1998; Parving H.H., 1996; Ljungman S., 1990; Mimran A., Ribstein J., 1993; Tomson C.R., Peterson K., Heagerty A.M., 1991; Summerson J.H., Bell R.A., Konen J.C., 1995; Eriey C., Haefele U., 1993; Bianchi S. et al., 1991]. Частота обнаружения микроальбуминурии выше у больных с впервые диагностированной артериальной гипертензией и больных, не получающих антигипертензивных препаратов [Agrawal B. et al., 1996;].

Сообщений о распространенности альбуминурии при варикоцеле в научной литературе крайне мало.

Таблица 5 - Частота микрогематурии у пациентов с варикоцеле (абс/%).

Характер альбуминурии (число Эр на поле зрения)	Пациенты первой группы n=99	Пациенты второй группы n=79
5-10	37/37,4%	34/43,03%
10-25	49/49,5%	28/35,4%
Выше 25	13/13,1%	17/21,5%

Гематурия у больных с варикоцеле возникает как проявление внутрипочечной венозной гипертензии [Cheon J.E. et al., 2006; Nickavar A. 2016], которая выявляется у 43% пациентов [Страхов С.Н. и соавт., 2001]. Возникновение же внутрипочечной венозной гипертензии, как и развитие варикоцеле, обусловлено компрессией левой почечной вены между аортой и верхней мезентериальной артерией [Gogospe E.C., Aigbe M.O. 2006; Жуков О.Б. и соавт., 2013].

Биохимический анализ крови включал исследование глюкозы крови, мочевины, креатинина, общего белка крови, прямого и не прямого билирубина. Ни один из этих показателей за пределы физиологических параметров не выходил.

Учитывая вероятность возникновения почечного повреждения, как следствие венозной почечной гипертензии проводилось определение биомаркеров острого почечного повреждения (ОПП) перед оперативным вмешательством по поводу варикоцеле и в последующие дни послеоперационного периода. Поиск диагностических критериев, которые могли бы на ранних этапах указать на формирование ОПП завершился использованием биомаркеров ОПП, которые не зависят от фильтрационной функции почек [Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014]. Наиболее изученными биомаркерами ОПП, являются липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула-1 повреждения почек (KIM-1), интерлейкин-18, белок, связывающий жирные кислоты печени (L-FABP), цистатин С. [Клинические Практические Рекомендации по ОПП, 2012; Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии, 2009].

Определение интерлейкина - 18 и цистатина С в моче обусловлено простотой исследования и относительной дешевизной при достаточно высокой точности методов.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Исследование эякулята.

Состояние репродуктивной функции яичек принято оценивать на основании анализов эякулята, полученных в лабораторных условиях. Как правило, для оценки состояния сперматогенеза исследуют три анализа эякулята с интервалом в две недели. Эякулят получали после трехдневного полового воздержания путем мастурбации. Забор спермы проводился в мерную посуду при температуре 37 градусов. Исследование выполнялось через 0,5-1 час после забора материала.

Исследование эякулята проводили согласно «Руководству ВОЗ по лабораторному исследованию спермы человека и взаимодействия спермы с цервикальной слизью» (1987, 2010).

Фрагментацию ДНК определяли методом TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP biotin nick end labeling) на мазках эякулята. Образцы спермы наносили на адгезивные стекла (Histo Bond) и обрабатывали по протоколу фирмы-изготовителя (DeadEnd™ Fluorometric TUNEL System, PROMEGA). Препараты окрашивали DAPI (4,6-diamino-2-phenylidole, Sigma) для специфической окраски ДНК. Визуальную оценку осуществляли с помощью микроскопа Axiovert 200V (Carl Zeiss).

2.2.2. Ультразвуковая доплерография почечных сосудов, сосудов семенного канатика и органов мошонки.

Цветовое доплеровское картирование позволяет получать двумерную информацию о кровотоках в реальном времени в дополнение к обычной двумерной визуализации путем наложения закодированных различными цветами направлений и скоростей кровотока на двухмерное изображение сосуда [Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2003.]. Сигналы, отраженные от неподвижных структур, распознаются и представляются в серошкальном виде. Направление потока к датчику кодируется красным, а от датчика - синим цветом. Яркость цвета определяется скоростью потока. Цветовое доплеровское картирование позволяет визуализировать мелкие сосуды, не различимые в В-режиме. Энергетическое доплеровское картирование помогает визуализировать сосуды с «измененным» ходом: в местах разветвления, при извитости сосудов, венозных сплетений, поскольку амплитуда отраженного ультразвукового сигнала независима от направления кровотока по отношению к датчику [Зубарев А.В., Гажонова В.Е., 2002].

Методика исследования почечных сосудов и яичковой вены.

Исследование проводят натощак после 3-дневной диеты с ограничением приема пищи богатой клетчаткой. Локацию брюшной полости осуществляют в горизонтальной, поперечной и сагиттальной проекциях. Целью исследования является выявление стеноза левой почечной вены в аорто-мезентериальном промежутке. Стеноз выявляют, сравнивая

переднезадний диаметр ЛПВ слева от аорты и на уровне предполагаемого сужения [KimS.H. et al., 1996]. Кровоток следует анализировать, фиксируя пиковую скорость в месте стеноза и в воротах левой почки. Принято считать, что ультразвуковыми критериями nutcracker-синдрома может служить не менее чем пятикратная разница в величинах переднезаднего диаметра и пиковой скорости кровотока [KimS.H. et al., 1996]. Основным коллатеральным сосудом при синдроме сдавления левой почечной вены является левая яичковая вена. При ультразвуковой оценке верхней брыжеечной артерии измеряется угол отхождения артерии от аорты и расстояние от верхней брыжеечной артерии до аорты на уровне прохождения между ними левой почечной вены. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования могут возрастать, если использовать в диагностике цветное картирование кровотока при исследовании коллатеральных путей оттока крови [TakebayashiS. et al., 1999]. Точные значения угла отхождения ВБА от аорты и достоверно выявить сужение ЛПВ позволяет ультразвуковое сканирование в вертикальной позиции пациента [FitozS. et al., 2007]. Оценку состояния тестикулярных вен и давления в левой почечной вене следует проводить не только в клино - и ортостазе, но и в шести статических состояниях: на спине, на животе, на правом боку, на левом боку, сидя и стоя. [Медведев В. Л. И соавт., 2013]. Турбулентный характер кровотока в зоне компрессии левой почечной вены сочетается с увеличением средней систолической скорости потока крови более чем в 3 раза и составляет $0,7 \pm 0,14$ (0,5–0,85) м/с [Дан В.Н. и соавт., 2000].

Методика исследования сосудов яичка.

Трудности визуализации сосудов яичка связаны с их малым диаметром, и несмотря на анатомическую близость к кожным покровам, кровоток в них остается малоизученным [MiddletonW.D. et al., 1989]. Визуализация вен в неизмененном яичке довольно сложна, что связано с низкими скоростными характеристиками кровотока в них.

Ультразвуковое исследование органов мошонки выполняли на аппарате ультразвуковой диагностики корпорации «Philips», модель – «HDI – 5000» (линейный датчик с частотой 5-12 МГц) и ультразвуковых системах «Аloка- 3500 и «Аloка- 4000 с использованием линейного датчика 7,5 МГц.

Мы придерживались методики исследования кровотока в сосудах семенного канатика описанной ранее [Акопян А.С. и соавт., 1999]. Обследование производили в положении пациента лёжа на спине после адаптации больного к диагностической обстановке и стабилизации показателей центральной гемодинамики. Мошонку фиксировали подложенным под нее матерчатым валиком, половой член пациент рукой отводил к животу. Изменяя угол наклона датчика, добивались отчетливой визуализации артерии, а также вен семенного канатика. Угол между лучом ультразвука и сосудом – 60 градусов. Допускалось отклонение угла на 1-2 градуса. Получали серошкальное изображение сосуда, которое дополнялось данными ультразвуковой ангиографии. Скорости кровотока определялись и фиксировались при стабильном эмоциональном состоянии пациента. Скорость потока записывалась в течение 5 секунд при условии стабильности сигнала. Оценивался кровоток в яичковой артерии, которая является наиболее крупным сосудом и имеет диаметр от 0,1 до 0,2 см, и по наиболее крупной вене из входящего в состав канатика лозовидного сплетения (plexusvenosuspampiniformis). Поскольку вены лозовидного сплетения имеют извитой ход, они наилучшим образом визуализировались в режиме энергетического картирования.

Расчеты скоростей кровотока и измерение диаметров артерий и вен семенного канатика проводились на участках сосудов, имеющих относительно прямой ход. Диаметр яичковой артерии и вены лозовидного сплетения измерялись в двухмерном режиме между двумя полосками эндотелия перпендикулярно ходу сосуда. Сечение сосуда условно принималось за круг. Площадь сечения сосуда рассчитывалась, как площадь круга ($\pi d^2/4$).

2.3. Статистическая обработка данных.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Статистическая значимость различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Глава 3. Состояние центральной гемодинамики, региональной почечной гемодинамики и морфофункциональное состояние почек у мужчин с варикоцеле.

3.1. Состояние центральной гемодинамики у пациентов с варикоцеле.

Артериальная гипертензия любого характера относится к наиболее распространенным сердечно-сосудистым недугам. 90–95% составляет собственно гипертоническая болезнь. Оставшиеся приходятся на долю вторичных, в частности, на почечную гипертензию. В целом на долю почечной гипертензии приходится около 5% всех пациентов, страдающих артериальной гипертензией [Novick A.C., 1996]. Происхождение ренальной гипертензии определяется множеством факторов, наиболее важными из которых являются нарушения как артериальной, так и венозной гемодинамики в сосудистой системе почек.

Нарушение оттока по почечной вене при уменьшении просвета магистрального венозного ствола приводит к застойной почечной венозной гипертензии, и, как следствие, повышению венозного давления в почке при нефроптозе, тромбозе почечной вены, рубцовом ее стенозировании, ретроаортальном расположении почечной вены и, наиболее часто, при

сдавлении почечной вены в аорто-мезентериальном участке. При этом ведущими клиническими проявлениями левосторонней венозной нефрогенной гипертензии являются - флебореногипертензионная нефропатия и варикоцеле [Сухов М.Н. и соавт., 2010].

Наиболее частым и легко диагностируемым симптомом регионарной почечной венозной гипертензии является варикозное расширение вен семенного канатика, поскольку высокое давление в почечной вене приводит к несостоятельности клапанного аппарата внутренней яичковой вены и развитию компенсаторного обходного ренокавального пути с ретроградным током венозной крови по яичковой вене в лозовидное сплетение [Жуков О.Б. и соавт., 2013]. В этой связи варикоцеле можно считать вторичным проявлением по отношению к нарушению венозной гемодинамики в левой почечной вене [Страхов С.Н., 2001]. Состояние магистрального венозного кровотока левой почки имеет определяющее значение в патогенезе развития варикоцеле, однако оценивать состояние кровотока в левой почечной вене следует не только в клино - и ортостазе или с пробой Вальсальвы, но и в шести статических состояниях [Медведев В. Л. и соавт., 2013].

3.1.1. Распространенность варикоцеле у пациентов с артериальной гипертензией.

Согласно эпидемиологическим исследованиям по Нижегородской области, гипертоническая болезнь при первичном обследовании в популяции мужчин в возрастном диапазоне от 40 до 54 лет выявлена в 18,9-38,2% случаев [Белоусов С.С. и соавт, 1982; Бритов А.Н. и соавт., 1982], а в возрасте 20-69 лет - в 22,3% случаев [Константинов В.В.и соавт., 1989]. Среди работников сельского хозяйства артериальная гипертензия выявлена у 42% человек [Лаане Э.Я., Сакс К.К., 1989]. У мужчин 28-57 лет, работающих на объектах газодобывающей промышленности артериальная гипертензия выявляется в 42,9% случаев. Кроме того, с увеличением возраста мужчин происходит нарастание частоты сердечно - сосудистых заболеваний

[Хворостинка В.Н. и соавт., 1992]. Проведенный анализ обследования показал, что 49,1% больных с первично выявленной гипертонией имели возраст 41-50 лет и 8,2% - до 30 лет, причем у части последней группы болезнь носила симптоматический характер [Брюховецкий А.Г., Киселев Д.М., 1986]. При эпидемиологическом обследовании, проведенном в Москве и Берлине, впервые выявленная артериальная гипертензия была в 31,6% и 54,2% случаев соответственно [Горев Н.Н., Черкасский Л.Н., 1988].

Таким образом, целью исследования явилась оценка частоты веногипертензии среди популяции мужчин, страдающих артериальной гипертензией, выявление связи заболевания с оперативной коррекцией варикозного расширения вен семенного канатика. Для этого проведено анкетировано 412 мужчин 20 – 55 лет - пациентов терапевтических и кардиологических отделений городов Нижнего Новгорода и Чебоксары, получающих терапию по поводу артериальной гипертензии. По данным анкетирования терапевтических больных с установленным диагнозом артериальной гипертензии, наличие варикозного расширения вен семенного канатика имели 184 человека (44,6%), что значительно превышает средние статистические данные распространенности варикоцеле среди взрослых мужчин, которое составляет 11% случаев [Hargreave T.V., 1994; Pfeiffer D. et al., 2006]. В тоже время, исследования распространенности варикоцеле у мужчин разных возрастных групп показали увеличение частоты этой патологии на 10% в течение каждого десятилетия жизни, достигая 75% к восьмидесятилетнему возрасту [Levinger U. et al., 2007]. Так, у мужчин в возрасте 50-79 лет варикоцеле было выявлено в 42 - 77,3% случаев [Корякин М.В. и соавт., 2001; Canales B.K. et al., 2005]. Исследования распространенности варикоцеле у 504 здоровых мужчин старше 30 лет выявили увеличение частоты этой патологии с каждым десятилетием жизни. Так частота выявления варикоцеле составила у мужчин в возрасте 30-39 - 18%, в возрасте 40-49 лет - 24%, в возрасте 50-59 лет – 33%, в возрасте 60-69 - 42%, в возрасте 70-79 - 53% и 75% в возрасте 80-89. [Levinger U. et al., 2007].

В этой связи, анкетированные нами больные артериальной гипертензией поделены на группы, в зависимости от возраста (Таблица 6). При этом отмечено, что подавляющее количество пациентов (153 человека) с артериальной гипертензией уже были оперированы по поводу варикозного расширения вен семенного канатика в подростковом или юношеском возрасте.

Таблица 6 - Распространенность варикоцеле у пациентов с артериальной гипертензией по возрастным группам.

Возраст	Частота варикозного расширения вен семенного канатика					
	Общее количество		Неоперированные больные		После варикоцелэктомии	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-29 лет n=84	29	34,52	6	7,14	23	27,38
30-39 лет n=114	49	42,98	7	6,14	42	36,84
40-49 лет n=154	53	34,42	5	9,43	48	31,17
50-55 лет n=160	53	33,12	13	8,12	40	25,00

Из 153 оперированных пациентов, 143 выполнена операция Иванисевича (четверым с артериализацией яичка), 2 человекам выполнена операция Мармара, 3 – эндоваскулярная окклюзия яичковой вены, у пяти человек характер выполненной операции установить не удалось (утрачены справки). 12 пациентов ранее были оперированы по поводу рецидивного варикоцеле – им всем выполнялась операция Иванисевича. При анализе времени выявления признаков артериальной гипертензии у больных, оперированных по поводу варикоцеле, отмечено, что в подавляющем большинстве повышение артериального давления у них до операции не регистрировалось (Таблица 7).

Таблица 7 - Сроки фиксирования артериальной гипертензии после выполненной операции по поводу варикоцеле (n=153).

Сроки после оперативного лечения варикоцеле	Абс. значение	%
1 год	13	8,5
3 года	45	29,4
5 лет	49	32,0
10 лет	28	18,3
Более 10 лет	18	11,8

Основная масса больных отметила повышение артериального давления по прошествии 3-5 лет после перенесенной операции, что не позволяет утверждать о наличии объективной связи между этими событиями. Однако, тот факт, что в группе оперированных по поводу варикоцеле пациентов с артериальной гипертензией количество больных с верифицированной злокачественной гипертензией почечного генеза составило 12 человек (7,84%), а это почти вдвое превышает статистические данные распространенности ренальной гипертензии [Novick A.C., 1996], свидетельствует в пользу наличия такой связи. К тому же среди пациентов с артериальной гипертензией, не оперированных по поводу имевшегося варикоцеле (31 человек), злокачественное течение артериальной гипертензии имел один пациент, у которого выявлен поликистоз почек.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о высокой частоте встречаемости варикозного расширения вен семенного канатика или указание на его наличие в анамнезе у мужчин с артериальной гипертензией во всех возрастных группах. Преобладание числа оперированных больных над не оперированными по поводу варикоцеле может указывать на наличие связи между выполненной варикоцелэктомией и фактом развития артериальной гипертензии. Статистически более высокая частота встречаемости нефрогенной гипертензии у больных с варикоцеле (7,84%) является подтверждением влияния оперированного варикоцеле на возникновение и развитие этого состояния.

3.1.2. Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с варикоцеле.

Чтобы убедиться в наличии влияния связи оперированного варикоцеле на возникновение и развитие артериальной гипертензии были анкетированы и обследованы 482 мужчины в возрасте 35-51 года, ранее оперированные по поводу варикоцеле в различных лечебных учреждениях города Нижнего Новгорода, Нижегородской области и республики Чувашия. Анкеты, помимо паспортных данных, включали ответы на вопросы о наличии и сроках возникновения повышения артериального давления по отношению к операции по поводу варикоцеле и необходимость постоянной гипотензивной терапии. Кроме того, анкетированы и 68 пациентов 34-49 лет с варикоцеле, которым оперативное лечение не проводилось, но они находятся под нашим наблюдением. На основании анкетирования из 482 мужчин, ранее оперированных по поводу варикоцеле, верифицированную артериальную гипертензию имели 247 человек (51,24%). Сроки, в которые было зафиксировано повышение артериального давления от момента постановки диагноза «варикоцеле» или перенесенной операции по поводу варикоцеле было разным, хотя в подавляющем большинстве случаев проходило более 3 лет (Таблица 8, рисунок 1). У трёх человек (0,62%) эпизодическое повышение артериального давления отмечалось с 18 лет - за 1-3 года до оперативного лечения варикоцеле.

Таблица 8 - Сроки фиксирования артериальной гипертензии после выполненной операции по поводу варикоцеле (n=247).

Сроки после оперативного лечения варикоцеле	Абс. значение	%
До операции	3	1,21
1 год	15	6,07
3 года	51	20,65
5 лет	74	29,95
6-10 лет	68	27,53,3
Более 10 лет	36	14,57

Регулярно принимали гипотензивные препараты 79 пациентов (31,98%), а 43 пациента (17,4%) – эпизодически. Остальные мужчины (50,62%) лечение не получали (Таблица 9), мотивируя это хорошим самочувствием и без лечения.

Таблица 9 - Отношение пациентов к терапии артериальной гипертензии (n=247).

Пациенты	Абс. значение	%
Регулярно получали лечение по поводу артериальной гипертензии	79	31,98%
Эпизодически получали лечение по поводу артериальной гипертензии	43	17,4%
Не получали лечение по поводу артериальной гипертензии	125	50,62%

При анализе ситуации в зависимости от времени после перенесенной операции отмечено, что от лечения воздерживались в основной своей массе пациенты, оперированные менее пяти лет назад (Таблица 10).

Таблица 10 - Отношение пациентов к терапии артериальной гипертензии (%) в зависимости от сроков после операции по поводу варикоцеле (n=247).

Пациенты	До 5 лет	6-10 лет	Более 10 лет
Регулярно получали лечение по поводу артериальной гипертензии	1,68	10,48	19,82
Эпизодически получали лечение по поводу артериальной гипертензии	0,71	3,42	13,27
Не получали лечение по поводу артериальной гипертензии	35,81	9,63	5,18

В общей группе из 68 мужчин, которым операция по поводу варикоцеле не выполнялась, при сроке наблюдения более десяти лет, повышенное артериальное давление было зафиксировано у 9 человек (13,23%) (Рисунок 1). При этом, стойкое повышение артериального давления, требующее медикаментозной коррекции, было зафиксировано у 6 человек (8,82%), все они были в возрасте старше сорока лет. У двоих пациентов диагноз артериальной гипертензии установлен спустя пять лет от

времени выявленного варикоцеле, у четверых – в интервале 6-9 лет, и у троих повышение артериального давления, которое наблюдалось эпизодически, зафиксировано при контрольной явке во время активного наблюдения спустя более 10 лет после установленного диагноза варикоцеле.

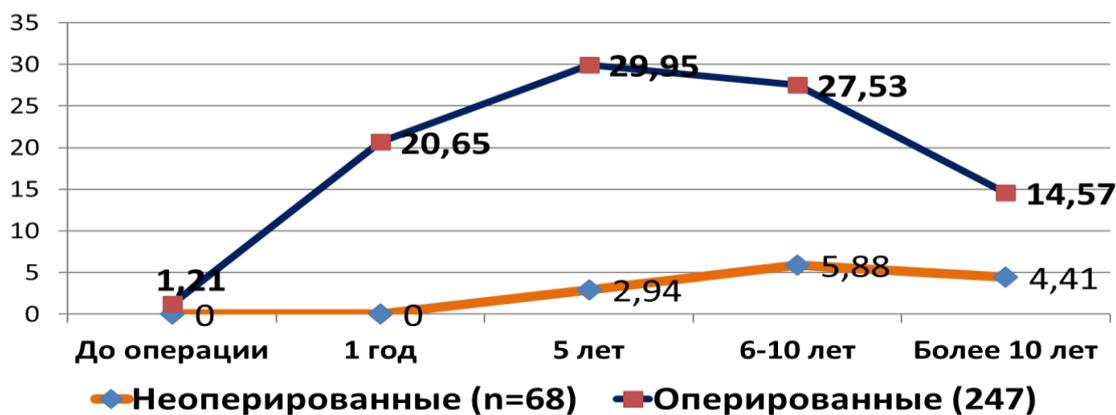


Рисунок 1 - Сроки установления диагноза гипертонической болезни по отношению к перенесенной в анамнезе операции по поводу варикоцеле, %.

Таким образом, на основании проведенного анкетирования больных варикоцеле выявлена определенная связь возникновения артериальной гипертензии с проведенным оперативным лечением по поводу варикозного расширения вен семенного канатика. При этом отмечено, что после перенесенной операции по поводу варикоцеле артериальная гипертензия выявлена у 247 человек (51,24%) из 482 мужчин, в то время как из 68 пациентов с варикоцеле, которым операция не выполнялась, верифицированную артериальную гипертензию имели только 9 человек (13,23%).

Проведенное исследование позволяет сделать заключение о явной связи варикозного расширения вен семенного канатика с более высокой частотой развития артериальной гипертензии у мужчин. В популяции мужчин с артериальной гипертензией варикозное расширение вен семенного канатика выявлено у 44,6% человек, что превышает частоту встречаемости варикоцеле у мужчин сопоставимой возрастной категории. В то же время, среди мужчин с артериальной гипертензией, количество пациентов, оперированных по поводу варикоцеле, значительно превышает количество не

оперированных (153 человека против 31). Такое соотношение наводит на мысль о связи оперативного лечения варикоцеле с впоследствии возникающим повышением артериального давления. Более того, статистически высокий процент ренальной артериальной гипертензии (7,84%) у пациентов, имеющих в анамнезе оперированное варикоцеле, только подтверждает наличие подобной связи.

Анкетирование мужчин, оперированных по поводу варикозного расширения вен семенного канатика, на предмет частоты встречаемости артериальной гипертензии, так же продемонстрировало значительное увеличение случаев диагностированной артериальной гипертензии по сравнению с общей популяцией мужчин аналогичной по возрасту. Выявлено отличие частоты возникновения артериальной гипертензии у больных с варикоцеле, которым оперативное лечение не выполнялось. У них артериальная гипертензия имела место в 13,23% против 51,24% в группе оперированных мужчин.

3.2. Состояние почечной гемодинамики у больных варикоцеле.

В патогенезе и развитии артериальной гипертензии значение почек остаётся предметом активного обсуждения среди специалистов, а наличие длительного периода скрыто протекающей почечной дисфункции, придаёт этому вопросу особую значимость [PontremoliR., etal. 1998]. Латентное течение почечной дисфункции может длиться десятилетиями, прежде чем перейдёт в явную патологию с клиническими симптомами и маркерами хронической почечной недостаточности. В этой связи особенно важно выявить начальный период почечной дисфункции, когда назначения лечения позволит замедлить процесс деструкции почечных клубочков [Арутюнов Г.П. и соавт., 1999].

Пусковым механизмом почечной патологии, способствующей развитию деструкции клубочков почки и артериальной гипертензии, может явиться длительная ишемия почечной паренхимы, обусловленная нарушением венозной гемодинамики в почке при варикоцеле.

Высокое давление в почечной вене любой природы приводит к развитию компенсаторного обходного ренокавального пути с ретроградным током венозной крови по яичковой вене в лозовидное сплетение.

Поскольку реносперматический тип варикоцеле является вторичным проявлением по отношению к нарушению венозной гемодинамики в левой почечной вене [Страхов С.Н., 2001; Сухов М.Н. и соавт., 2010; Жуков О.Б. и соавт., 2013; Арбулиев К.М. и соавт., 2018], то в ответ на повышенное давление в системе левой почечной вены возникает как компенсаторный процесс снижающий почечную венозную гипертензию, а любые оперативные вмешательства, устраняющие этот компенсаторный механизм, могут неблагоприятно отразиться на системе гемодинамики левой почки.

Признаки экстравазальной компрессии левой почечной вены в аортomezентериальном “пинцете” выявляются у 75% больных варикоцеле, из них стойкое сужение левой почечной вены, регистрируемое в вертикальном и горизонтальном положении тела, отмечено у 37,5% пациентов [Ишметов В.Ш. и соавт., 2005; Hendrikx A.J. et al., 1997; Умаров Б. А., 2011; Юдин В.А. и соавт., 2000].

Поскольку даже незначительная гипертензия в левой почечной вене может приводить к фиброзному перерождению части клубочков почек с протеинурией и гематурией и в последующем снижением функции почки, а длительная гипоксия усугубляет этот процесс [Ekim M. et al., 1999; Lee C.C. et al., 1993; Ферзаули А.Н. 1997; Морозов А.В. и соавт., 1977; Страхов С.Н. и соавт., 2001], то с целью получения информации о состоянии почечного кровотока и морфофункциональном состоянии почек обследованы мужчины с варикоцеле на дооперационном этапе, так и оперированные в разные сроки жизни по поводу варикоцеле.

Методом ультразвуковой доплерографии исследован кровоток в левой почечной вене и левой почечной артерии у 189 пациентов 18-38 лет с первым типом варикозного расширения вен левого семенного канатика, на этапе первичного обращения к урологу.

Диаметр почечной артерии (основной ствол) определялся в диапазоне 3,9-5,1 мм ($4,7\pm 1,2$ мм), что практически не отличалось от нормальных показателей [Квятковский Е.А., Квятковская Т.А., 2005; Соломка О.В., Прокопьев А.О., 2008]. Систолическая и диастолическая скорости кровотока по основному стволу почечной артерии были несколько ниже среднестатистических показателей принятых за норму и определялись в пределах 45-78 ($67\pm 3,6$) см/сек и 33-41 ($35\pm 1,0$) см/сек соответственно. За норму приняты показатели — 73 ± 26 и 37 ± 1 см/сек [Квятковский Е.А., Квятковская Т.А., 2005; Хайт Г.Я. и соавт., 2006; Елисеева Л.Н. и соавт., 2009].

Диаметр почечной вены в области ворот почки у пациентов с реносперматическим типом варикоцеле определялся в диапазоне 9,8 - 12,3 ($11,1\pm 1,0$) мм, в аорто-мезентериальном промежутке – в диапазоне 3,2-4,7 ($3,77\pm 3,1$) мм.

Скорость кровотока по вене в области ворот была статистически значимо снижена по сравнению со скоростью кровотока в аналогичной зоне правой почечной вены и определялась в диапазоне 15,7-25,3 ($19,2\pm 2,1$) см/сек. По правой почечной вене линейная скорость кровотока определялась в диапазоне 21,1- 34,3 ($26,7\pm 6,1$) см/сек.

С целью оценки влияния перевязки левой яичковой вены при варикоцеле на состояние почечного кровотока выполнено ультразвуковое исследование почечных сосудов и паренхимы почек у 116 пациентов 31-48 лет, ранее оперированных по поводу варикоцеле в сроки 5-20 лет. Средний возраст пациентов в зависимости от давности выполненной операции мало отличался друг от друга (таблица 11), что позволяет исключить возрастное влияние на состояние сосудистого русла.

Проведенные исследования сосудистого русла левой почки у мужчин, ранее оперированных по поводу варикозного расширения вен левого семенного канатика (всем выполнена операция Иванисевича в возрасте 11-

36 лет), показали наличие изменений как со стороны венозного, так и со стороны артериального кровотока.

Таблица 11 - Средний возраст пациентов, оперированных по поводу варикоцеле в группах, в зависимости от давности выполненной операции ($M \pm m$).

	5-10 лет	10-15 лет	15-20 лет
Число пациентов (n=116)	38	49	29
Средний возраст (лет)	39,1±0,2	40,8±0,6	41,3±0,2

При исследовании артериального русла почек у мужчин с наличием оперативного лечения варикоцеле в анамнезе, обращал на себя внимание тот факт, что ультразвуковые характеристики кровотока по артериям почек у этих пациентов близки к аналогичным показателям пациентов с артериальной гипертензией [Соломка О.В., Прокопьев А.О., 2008; Солдатенко Н.В., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., 2013] и статистически значимо отличались от показателей пациентов с варикоцеле, полученных на дооперационном этапе (Таблица 12). Диаметр почечной артерии левой почки определялся в диапазоне 3,8-5,2 мм ($4,8 \pm 1,8$ мм), а средняя скорость кровотока по основному стволу почечной артерии определялась в пределах 43-76 ($66 \pm 3,7$) см/сек.

У всех пациентов имелось выраженное расширение левой почечной вены в области ворот почки до 10-12 мм ($10,9 \pm 0,2$ мм) при скорости кровотока 15-19 см/сек ($18,7 \pm 1,8$ см/сек). Диаметр вены в зоне между аортой и артерией мезентерика не превышал 4-6 ($4,92 \pm 0,4$) мм. Скорость кровотока в зоне сужения определялась в диапазоне 38-71 см/сек ($59,89 \pm 5,8$ см/сек).

Таблица 12 - Состояние почечной гемодинамики левой почки у больных варикоцеле.

Показатели	Пациенты с варикоцеле до операции n=189	Оперированные пациенты с варикоцеле n=116	P	Норма (Квятковский Е.А., Квятковская Т.А., 2005)
Диаметр арт. (мм)	4,7±1,2 мм	4,8±1,8 мм	<0,05	5,3 ± 0,5 мм.
Ср. линейная скорость арт. (см/сек)	67±3,6 см/сек	66±3,7 см/сек	<0,05	73±26 см/сек
Диаметр вены (мм)	11,1±1,0 мм	10,9±0,2 мм	>0,05	6,4 ± 0,4 мм
Ср. линейная скорость вены (см/сек)	19,2±2,1 см/сек.	18,7±1,8 см/сек	<0,05	26 ± 0,6 см/сек

Таким образом, проведенные исследования состояния гемодинамики в левой почке у больных варикоцеле выявили нарушения кровотока, статистически значимо более выраженные у пациентов, перенесших оперативное вмешательство – перевязку яичковой вены. Более того, выраженность нарушений гемодинамики не зависит от возраста пациента, а имеет прямую зависимость от давности перенесенной операции.

3.3. Структурная характеристика почек по данным УЗИ у пациентов, оперированных по поводу варикоцеле.

Учитывая высокую по сравнению с общей популяцией населения частоту выявления нефрогенной гипертензии у пациентов с варикозным расширением вен семенного канатика, а также наличие патогенетических механизмов, способствующих развитию нефрогенной гипертензии при варикоцеле, проведено исследование состояния почек у пациентов с варикоцеле в отдалённые сроки с момента постановки диагноза - «Варикозное расширение вен семенного канатика».

Гипертензия в левой почечной вене может приводить к нарушению функции почки [Ферзаули А.Н., 1997], фиброзу перерождению части клубочков почек с протеинурией и гематурией [Лопаткин Н.А., Морозов А.В., 1974; Морозов А.В. и соавт., 1977; Ekim M. et al., 1999; Lee C.C. et al., 1993]. Основным повреждающим фактором при нарушенном оттоке венозной крови с повышением гидростатического давления, является тканевая гипоксия почки [Страхов С.Н. и соавт., 2001].

При анкетировании 482 мужчин в возрасте 35-51 года, ранее оперированных по поводу варикоцеле в различных лечебных учреждениях города Нижнего Новгорода, Нижегородской области и республики Чувашия, хронические воспалительные заболевания верхних мочевыводящих путей имели 378 (78,42%) человек, при этом преобладала левосторонняя патология, аданные ультразвукового исследования почек предоставили 317 человек.

Из хронических заболеваний почек основную массу составили хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь. Так, из 482 анкетированных мужчин, наличие хронического пиелонефрита отметили 378 пациентов (78,42%), мочекаменная болезнь была у 86 (17,84%) человек. При этом только правосторонняя патология отмечена у 59 пациентов, левосторонняя – у 191 мужчины и двухсторонняя – у 128 пациентов. При анализе времени регистрации хронической патологии почек по отношению ко времени оперативного лечения варикоцеле, выявлено, что в подавляющем большинстве случаев хроническая патология почек проявилась после операции (Таблицы 13, 14).

Таблица 13 - Локализация хронических заболеваний почек у больных, оперированных по поводу варикоцеле (%).

Хроническая патология почек	Правосторонняя		Левосторонняя		С обеих сторон	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Хронический пиелонефрит (n=378)	59	15,60	191	50,53	128	33,86
Мочекаменная болезнь (n=86)	15	17,44	44	51,16	27	31,39

Таблица 14 - Время регистрации хронического заболевания почек по отношению к операции по поводу варикоцеле (%).

Хроническая патология почек	До операции		Через 5 лет после операции		Через 6-10 лет после операции	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Хронический пиелонефрит (n=378)	8	2,11	261	69,04	109	28,84
Мочекаменная болезнь (n=86)	1	1,16	39	45,35	46	54,49

Таким образом, после варикоцелэктомии хроническая патология почек является довольно частым явлением. Преобладающим является левостороннее поражение почек, что может указывать на связь с левосторонним варикоцеле. Если по отношению к мочекаменной болезни связь с перенесенной операцией проследить сложно, так как имеется увеличение ее частоты с увеличением времени после операции, то по отношению к хроническому воспалительному процессу прослеживается очевидная связь – основная масса выявленной патологии возникла в первые пять лет после оперативного лечения варикоцеле (69,04%).

Согласно данным проведенного ультразвукового исследования, структурные изменения паренхимы почек имели 224 (70,66%) из 317 человек. В большинстве случаев это были изменения склеротического характера с незначительными отклонениями от возрастных параметров здоровых людей. Вторично-сморщенная нефункционирующая почка выявлена у 18 человек (5,68%), причем у 11 из них имела место злокачественная артериальная гипертензия, потребовавшая в 7 случаях выполнения нефрэктомии.

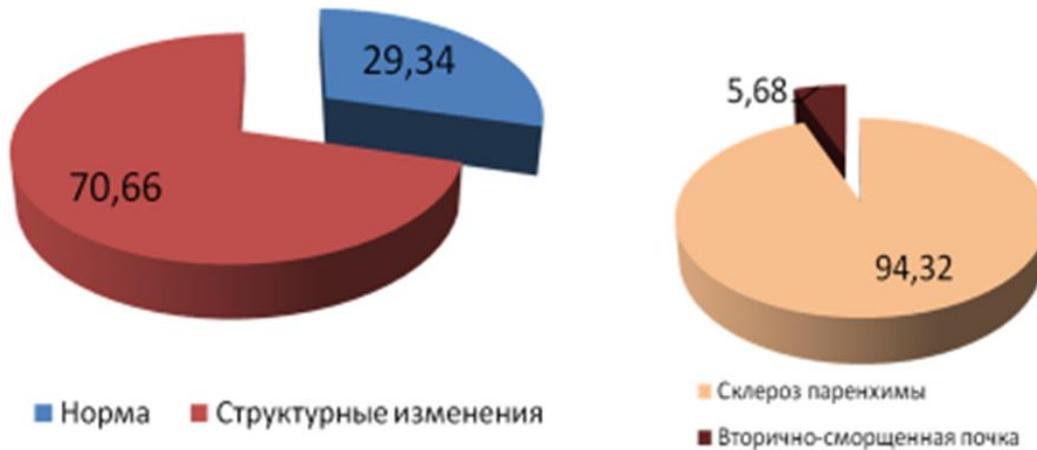


Рисунок 2 - Структурные изменения паренхимы почек по данным УЗИ (n=224)

Обращало на себя внимание то, что чем дольше срок с момента выполненной операции по поводу варикоцеле, тем выражение изменения паренхимы почек у пациентов выявлялись при ультразвуковом исследовании.

3.4. Функциональное состояние почек у пациентов, оперированных по поводу варикоцеле.

На основании проведенного анкетирования 482 пациентов, ранее оперированные по поводу варикоцеле, информацию о функциональном состоянии почек удалось получить у 391 пациента, причём у 143 человек объем исследований включал не только данные лабораторных анализов, но и данные экскреторной урографии, ренографии или МРТ-урографии.

Согласно полученным данным, 61 человек (15,6%) уже имели диагностированную почечную патологию с ХПН разной степени выраженности и получали лечение. Остальные 330 пациентов активных жалоб, характерных для дисфункции почек, не предъявляли. Однако, проведенные анализы, отражающие функциональное состояние почечной паренхимы, позволили выявить субклинические нарушения у 172 (43,99%)

анкетированных мужчин. Все эти пациенты с различной степенью длительности имели артериальную гипертензию.

На сегодня считается доказанным, что ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек, как морфологических, так и функциональных изменений, является микроальбуминурия [Преображенский Д. В. И соавт., 2000]. Более того, микроальбуминурию принято считать ранним маркером поражения почек при артериальной гипертензии [Bigazzi R. et al., 1998; Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. 2008].

Наличие микроальбуминурии у наших пациентов определяли по стандартной методике иммунохимическим методом. Критериями наличия микроальбуминурии считается потеря белка от 20 мг/сутки до 300 мг/сутки. Проведенные исследования выявили микроальбуминурию различной степени выраженности (в диапазоне 31-68 мг/24 ч со средним значением – $37,6 \pm 12,4$ мг/24ч) у 91 (27,6%) из 330 обследованных пациентов. У 38 пациентов с микроальбуминурией в общем анализе мочи отмечалась стойкая микрогематурия до 10-25 эритроцитов в поле зрения.

Наиболее точным показателем функционального состояния почек является скорость клубочковой фильтрации, указывающая на степень сохранности массы действующих нефронов. Для этого чаще всего используются формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и формула Кокрофта-Голта, которые просты в применении и валидированы относительно эталонных методов оценки СКФ. Показатель скорости клубочковой фильтрации у мужчин в норме равен: 95-145 мл/мин.

Этот показатель в своём исследовании мы определяли у 144 пациентов по формуле Кокрофта-Голта для мужчин: $СКФ = \{1,23 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}]\}$ креатинин крови в мкмоль/л (норма для мужчин – 100–150 мкмоль/л). [Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976].

Изменения функции почек были выявлены у 33 обследованных пациентов (22,9%). При этом, увеличение скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрация) до 142-146 мл/мин ($142,4 \pm 4,4$ мл/мин) была выявлена у 6

человек (4,17%). По мнению большинства исследователей, гиперфльтрация является ранним признаком внутривенечковой гипертензии, как следствие гемодинамических нарушений в почках [Wei P. et al., 2004]. Считается, что основная роль в процессе развития гипертензии в клубочках принадлежит нарушению тонуса приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артериол клубочка [Fomina I.G., Bragina A.E. et al., 2007].

Снижение скорости клубочковой фильтрации выявлено у 27 (18,75%) пациентов, показатель которой находился в диапазоне 88,9-78,1 ($86,3 \pm 6,3$) мл/мин. У пятерых мужчин, находящихся под наблюдением терапевтов по поводу артериальной гипертензии, отмечено отсутствие изменений скорости клубочковой фильтрации в ответ на медикаментозную стимуляцию. Подобное состояние указывает на отсутствие резервной способности почек адекватно увеличивать скорость клубочковой фильтрации [Хакимова Д.М., 2014].

Оценка функциональной способности почек у 63 пациентов с варикоцеле, длительно наблюдающихся без оперативного лечения, выявила наличие изменений в значительно меньшем числе случаев по сравнению с группой оперированных больных. Так в целом нарушение скорости клубочковой фильтрации выявлено у шести пациентов (9,5%), причем гиперфльтрация имела место у 2 человек, в остальных случаях имелось снижение скорости клубочковой фильтрации до 88,2 мл/мин.

Итак, проведенное исследование позволяет сделать заключение о явной связи варикозного расширения вен семенного канатика с более высокой частотой развития артериальной гипертензии у мужчин. В популяции мужчин с артериальной гипертензией варикозное расширение вен семенного канатика выявлено у 44,6% человек, что превышает частоту встречаемости варикоцеле у мужчин сопоставимой возрастной категории. В то же время, среди мужчин с артериальной гипертензией, количество пациентов, оперированных по поводу варикоцеле, значительно превышает количество не оперированных (83,15% против 16,85%). Отмечен статистически высокий

процент ренальной артериальной гипертензии (7,84%) у пациентов, имеющих в анамнезе оперированное варикоцеле. У больных с варикозным расширением вен левого семенного канатика первого типа после перенесенной операции артериальная гипертензия в последующем возникла у 247 человек (51,24%) из 482 мужчин, в то же время у 68 пациентов с варикоцеле, которые наблюдались без операции, артериальная гипертензия возникла только у 9 человек (13,23%).

Наиболее вероятной причиной развития артериальной гипертензии, особенно ренального происхождения, у больных варикоцеле следует признать наличие сохраняющейся с годами венозной почечной гипертензии, усиливающейся при прерывании шунтирующего оттока через яичковую вену. Об этом свидетельствуют данные исследования почечной гемодинамики у мужчин с варикоцеле, при котором выявили нарушения как артериального, так и венозного почечного кровотока, статистически значимо более выраженные у пациентов, перенесших оперативное вмешательство – перевязку яичковой вены. Более того, выраженность нарушений гемодинамики не зависит от возраста пациента, а имеет прямую зависимость от давности перенесенной операции.

Согласно данным проведенного ультразвукового исследования, структурные изменения паренхимы почек имели 70,66% пациентов, оперированных по поводу варикоцеле. Обращало на себя внимание то, что чем больше прошло времени с момента выполненной операции по поводу варикоцеле, тем выражение изменения паренхимы почек у пациентов выявлялись при ультразвуковом исследовании.

С течением времени после оперативного лечения варикоцеле у пациентов развивались нарушения функции почек, характеризующиеся усиливающейся альбуминурией, микрогематурией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Функциональные нарушения в большей степени присущи мужчинам после оперативного лечения варикоцеле, нежели пациентам с варикоцеле, которым операция не выполнялась.

Таким образом, реносперматический тип варикоцеле является отражением нарушения венозной гемодинамики в системе левой почечной вены, нарастающей с течением времени. Оперативное лечение варикоцеле, заключающееся в перевязке яичковой вены, усугубляет нарушения гемодинамики в системе левой почки и в большинстве случаев заканчивается развитием артериальной гипертензии (в том числе ренальной) и возникновением структурных и функциональных нарушений почек.

Глава 4. Гемодинамические и функциональные изменения в левой почке и яичках у больных с первым типом варикоцеле.

4.1. Динамика изменений венозного кровотока в левой почке при варикоцеле в послеоперационном периоде.

Левая почечная вена, длиной 5-9 см, начинается от левой почки и впадает в нижнюю полую вену, при этом дистальный отдел её располагается между передней стенкой аорты и задней стенкой проксимального сегмента верхней брыжеечной артерии. Сдавление дистального отдела левой почечной вены чаще всего возникает вследствие отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты под острым углом [Hohenfellner M. et al., 1991; Shokeir A.A. et al., 1994], хотя это может наблюдаться и у пациентов с ретроаортальным расположением дистального отдела левой почечной вены или при опущении левой почки, аномально высоком расположении левой почечной вены [Wendel R.G. et al., 1980]. К сужению левой почечной вены может привести и выраженный фиброз в зоне отхождения верхней брыжеечной артерии [Zhang H. et al., 2007]. Следствием сдавления или сужения левой почечной вены в зоне отхождения верхней брыжеечной артерии, является престенотическое расширение левой почечной вены, нарушение кровотока по ней, что, в конечном итоге, приводит к развитию регионарной венозной гипертензии. Поскольку притоками левой почечной вены являются левые яичковая и мочеточниковая вены, капсулярные и поясничные вены, то в

случаях возникновения затрудненного кровотока дистальнее их впадения в почечную вену, развивается варикозное расширение указанных вен, компенсирующее повышенное давление в левой почечной вене [Воронцов Ю.П., Водолазов Ю.А., 1985]. Проведённые исследования кровотока в левой почечной вене у больных варикоцеле методом ультразвуковой доплерографии свидетельствуют, что более чем у 70% пациентов имеется затруднение венозной гемодинамики в аортомезентериальном промежутке. Принято считать, что диагностическими критериями гемодинамически значимой компрессии левой почечной вены являются передне - задний размер 1,5-2,5мм, локальное повышение скорости кровотока более 110 см/с [Шанина Е.Ю., 2000]. Однако эти данные приведены для ситуаций с функционирующими коллатеральными (внутренняя семенная вена, надпочечниковая вена и т.д.) и без учета положения тела обследуемого пациента. Изменение линейной скорости кровотока в левой почечной вене до диагностически низких цифр отмечено у пациентов с варикоцеле в зависимости от положения тела исследуемого методом УЗДГ [ЕлисееваЛ.Н. и соавт., 2009; АлексеенкоС.Н. и соавт., 2014; Тонян А. Г. И соавт., 2015; Татевосян А.С. и соавт., 2018]. Кроме того, как меняется гемодинамика в левой почечной вене при ликвидации коллатералей остаётся не выясненным. Данные интраоперационной тонометрии в левой почечной вене до и после перевязки внутренней семенной вены свидетельствуют об отсутствии гемодинамических нарушений в системе левой почечной вены при условии сохранения ветви поясничной вены [Чудновец Л. Г., 2008; Сухов М.Н. и соавт., 2010]. Согласно другого исследования, имеется формирование венозной почечной гипертензии у больных варикоцеле сразу после эндоваскулярной окклюзии внутренней яичковой вены вследствие перекрытия "компенсаторного" рено-тестикуло-кавального шунта. После эмболизации семенной вены у 145 пациентов давление в левой почечной вене поднялось у 22,75% на 1 мм.рт.ст.; 4,82% - на 2 мм.рт.ст.; 2,06% - на 3 мм.рт.ст.; 1,38% - на 5 мм.рт.ст., то есть практически у трети пациентов

интраоперационно зафиксировано повышение венозного давления (31,01% - 45 человек) [Ишметов В. Ш., 2010]. Существует и другая точка зрения, согласно которой любые способы окклюзии внутренней семенной вены сопровождаются нарушением почечной венозной гемодинамики и изменением реакции почек [Матар А.А.,2002].

Таким образом, до сих пор остается не ясным как ведет себя венозная система левой почки в случаях лигирования коллатералей, в частности внутренней семенной вены при лечении варикоцеле, в динамике на протяжении длительного времени. Тем более, полученные нами данные о более частом формировании артериальной гипертензии, склеротических изменений в почках и нарушение их функциональной способности у пациентов, ранее оперированных по поводу варикоцеле, делает поставленную нами задачу вполне обоснованной.

Методом ультразвуковой доплерографии с цветным картированием на аппарате Philips Epiq 5 обследованы 64 пациента с первым гемодинамическим типом варикоцеле. Измеряли диаметр левой почечной вены в воротах почки и на участке между верхней брыжеечной артерией и аортой, а также линейную скорость кровотока в этих зонах.

Диагностически значимая компрессия левой почечной вены выявлена у 4 пациентов (6,25%). В этих случаях диаметр почечной вены на уровне ворот почки составлял 13, 15, 15,5 и 16 мм, а на участке между аортой и брыжеечной артерией 2,5, 2,7, 3 и 3,3 мм соответственно. При этом линейная скорость кровотока по аорто-мезентериальному участку левой почечной вены превышала 100 – 125 см/сек, при скорости кровотока в почечной вене на уровне ворот 19,5 – 31 см/сек. У остальных больных диаметр левой почечной вены в воротах почки располагался в диапазоне 8,8-11,2 ($9,8 \pm 1,2$) мм и соотносился к диаметру почечной вены в промежутке между аортой и верхней брыжеечной артерией как 3:1, где он определялся в диапазоне 2,5-3,9 ($3,4 \pm 0,4$) мм. Линейная скорость кровотока в почечной вене на уровне ворот

была в пределах 17,8-26 ($20,3 \pm 1,3$) см/сек, в зоне сужения - 36-63 ($49,8 \pm 1,8$) см/сек и возрастала не более, чем в 2,5 раза.

Всем больным, за исключением трёх человек с клинически значимой компрессией левой почечной вены, выполнена операция Иванисевича.

В последующем, на 2-е, 10-е, 30-е и 90-е сутки после операции методом ультразвуковой доплерографии проводили мониторинг состояния левой почечной вены и скорости венозного кровотока по ней на уровне ворот почки (Рисунки 3, 4).

На следующие сутки после операции отмечается увеличение диаметра левой почечной вены на 1,5-2 мм у всех пациентов (61 человек) и становился в среднем равным $11,1 \pm 0,1$ мм. Линейная скорость кровотока в этой зоне уменьшается на 5-6 см/сек во всех случаях, становясь равной $17,1 \pm 0,7$ см/сек. На 10 сутки после операции диаметр левой почечной вены в области ворот увеличивается ещё на 3-4 мм, с замедлением линейной скорости кровотока на 2-2,5 см/сек.

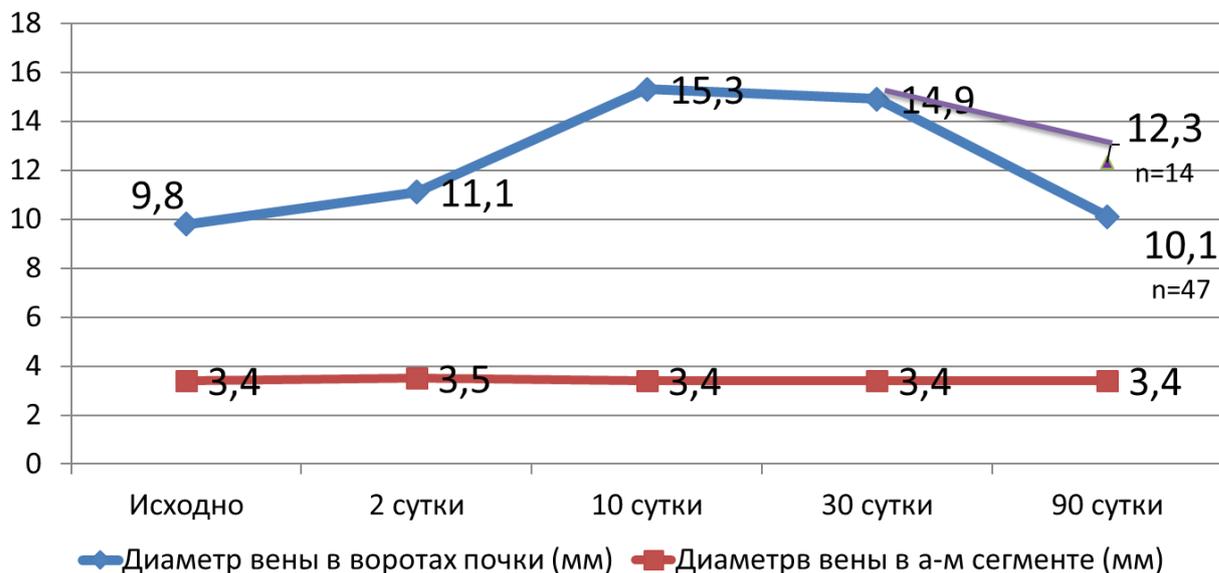


Рисунок 3 - Венозная гемодинамика в левой почечной вене после операции по поводу варикоцеле (Иванисевич) (n=61)

Таким образом, к десятому дню после лигирования яичковой вены, диаметр левой почечной вены в целом увеличивается на 4,5-6мм ($15,3 \pm 0,3$

мм) и остаётся таким в течение последующего месяца после операции, равняясь к тридцатому дню $14,9 \pm 1,4$ мм. Линейная скорость кровотока с десятого до тридцатого дня остаётся низкой $16,3 \pm 1,6$ см/сек и $16,2 \pm 1,2$ см/сек.

Линейная скорость кровотока в левой почечной вене на уровне ворот почки снижается на 9-11 см/сек, в то время как в зоне сужения она возрастает до 101-115 см/сек. Подобная картина отмечена у 49 из 61 пациента. В остальных случаях (12 пациентов) линейная скорость кровотока в зоне сужения возрастала до 80-97 см/сек.

У 18 пациентов через три недели после операции в моче выявлялись свежие эритроциты до 10 в поле зрения и альбуминурия, слабо поддающиеся консервативному лечению.

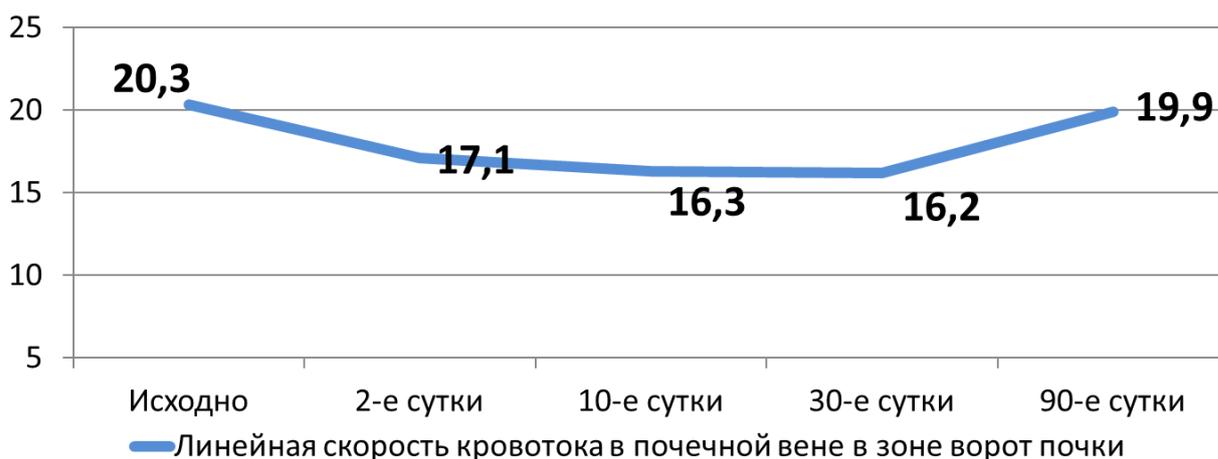


Рисунок 4 - Венозная гемодинамика в левой почечной вене после операции по поводу варикоцеле (операция Иванисевича) (n=61).

По истечении трёх месяцев у 47 оперированных пациентов имело место уменьшение диаметра левой почечной вены в области ворот практически до исходных размеров ($10,1 \pm 1,1$ мм). Линейная скорость кровотока в области сужения левой почечной вены (зона её прохождения между аортой и ВБА) у этих пациентов также возвращалась к исходным показателям - $19,9 \pm 1,9$ см/сек. У четырнадцати человек (22,95%) эти показатели хотя и изменились, но к исходному значению так не вернулись: диаметр вены на

уровне ворот почки составлял $12,3 \pm 0,3$ мм, а линейная скорость – $17,4 \pm 0,4$ см/сек.

Таким образом, получены данные изменений в системе венозной гемодинамики левой почечной вены при хирургическом лечении варикоцеле. Лигирование яичковой вены у больных с первым гемодинамическим типом варикоцеле приводит к нарушению гемодинамики в левой почечной вене с формированием у ряда больных клинических признаков венозной почечной гипертензии (гематурия, альбуминурия).

Соотношение изменений диаметра левой почечной вены в области ворот и диаметра вены в аорто-мезентериальной зоне, равно как и соотношение скоростей кровотока по этим участкам в послеоперационном периоде до 90 дней так же являются диагностически значимыми в пользу венозной почечной гипертензии. И хотя у большинства пациентов нарушения гемодинамики в левой почечной вене после операции Иванисевича преходящи, что вероятнее всего связано с развитием других коллатеральных путей оттока венозной крови от почки взамен лигированной яичковой вены, длительная ишемия почечной ткани (90 дней) может неблагоприятно отразиться на ее функциональной способности. Кроме того, у четырнадцати пациентов (22,95%) нарушения гемодинамики в системе левой почечной вены к девяностому дню не восстановились до исходных значений.

4.2. Динамика биологических маркеров острого повреждения почечной ткани у больных после варикоцелэктомии.

Поскольку в послеоперационном периоде, после перевязки яичковой вены у пациентов с варикоцеле возрастает нарушение венозной гемодинамики в системе левой почечной вены, что сопряжено с возрастанием ишемии почки, есть вероятность развития острого повреждения ее паренхимы. Известно, что основным повреждающим фактором почечной ткани является тканевая гипоксия почки, имеющая место при гипертензии в почечной вене, что может приводить к фиброзному перерождению части

клубочков почек [Lee C.C. et al., 1993; Ekim M. et al., 1999; Ферзаули А.Н., 1997; Морозов А.В. и соавт., 1977; Страхов С.Н. и соавт., 2001].

Острое повреждение почек является сложным патологическим процессом с несколькими патогенетическими причинами, поэтому для ранней диагностики этого процесса одного биомаркера часто бывает недостаточно, поэтому чаще пользуются определением нескольких биомаркеров. [Herget-Rosenthal S. et al., 2007].

Заподозрить развитие острого почечного повреждения в течение ближайших суток с высокой долей вероятности (до 73%) можно путем определения уровня биологических маркеров, к которым относятся интерлейкин 18, цистостатин С, креатинин крови и мочи, альфа-1-микроглобулин, бета-2-микроглобулин, нейтрофил-желатинозаассоциированный липокаин (NGAL). [Смирнов А.В., и соавт., 2009; Смирнов А.В. и соавт., 2016; Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014; Павлов В.Н. и соавт., 2015]. Наиболее специфичными и чувствительными маркерами канальцевого повреждения почек являются β 2-микроглобулин и нейтрофил-желатинозаассоциированный липокаин, определяемые в моче. Они позволяют оценить степень повреждающего воздействия на почки неблагоприятных факторов, при этом повышение мочевого экскреции β 2-микроглобулина максимально проявляется в первые часы после повреждающего воздействия [Павлов В.Н. и соавт., 2015]. Изучение ранней реакции почки на острое повреждение, в том числе и ишемической природы, выделило в первый ряд такие биомаркеры как цистатин С, KIM-1, L-FABP и интерлейкин 18 (IL-18) [Кит О.И., и соавт., 2015]. Установлено, что цистатин С не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения скорости клубочковой фильтрации [Parekh D.J. et al., 2013] и в настоящее время признан самым точным эндогенным маркером скорости клубочковой фильтрации, по своим диагностическим характеристикам значительно превосходящий креатинин [Devarajan P., 2008]. Причина повышения уровня цистатина С при остром

повреждении почек раньше уровня креатинина сыворотки крови вероятнее всего обусловлена тем, что он производится всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью, не зависит от изменения массы тела, питания или пола, свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретировается в канальцах [Кит О.И., и соавт., 2017].

С целью выявления возникновения и оценки динамики развития острого повреждения почек у пациентов с варикоцеле, выполняли исследование содержания в крови и моче цистатина С и интерлейкина 18 перед оперативным лечением и в последующем на 2-е, 10-е, 30-е и 90-е сутки после операции у 61 пациента с варикоцеле в возрасте 18-23 лет. Исходные показатели биомаркеров как в крови, так и в моче несколько отличались от показателей, принятых за норму (Цистатин С: кровь - $871,7 \pm 89,1$ нг/мл, моча - $1058,7 \pm 83,5$ нг/мл; Интерлейкин 18: кровь - $32,7 \pm 2,6$ пг/мл, моча - $18,8 \pm 2,1$ пг/мл)[Кит О.И., и соавт., 2017], хотя и незначительно. Так исходный уровень цистатина С в крови в среднем составлял $986,9 \pm 96,4$ нг/мл, через сутки после операции перевязки вернейичковой вены этот показатель вырос до $1295 \pm 113,2$ нг/мл, а через трое суток составлял $1187 \pm 121,3$ нг/мл. Уровень цистатина С в моче исходно у больных варикоцеле составлял $1112 \pm 101,2$ нг/мл, через сутки после операции – $2301,3 \pm 173,2$ нг/мл, а через трое суток - $2106 \pm 213,4$ нг/мл. В последующем на 10, 30 и 90 сутки оценивали только показатель цистатина С в моче (Таблица 15).

Таблица 15 - Динамика биомаркеров ОПП в крови моче у пациентов с варикоцеле (n=61).

Биомаркер	Исходно	2 сутки	3 сутки	10 сутки	30 сутки	90 сутки
Цистатин С кровь нг/мл	$986,9 \pm 96,4$	$1295 \pm 113,2$	$1187 \pm 121,3$	-	-	-
Цистатин С моча нг/мл	$1112 \pm 101,2$	$2301,3 \pm 173,2$	$2106 \pm 213,4$	$1978 \pm 121,1$	$1482 \pm 98,8$	$1267 \pm 112,2$
ИЛ 18 кровь нг/мл	$33,4 \pm 3,4$	$41,5 \pm 3,8$	$67,8 \pm 7,8$	-	-	-
ИЛ 18 моча нг/мл	$19,2 \pm 1,9$	$49,3 \pm 4,8$	$30,4 \pm 3,0$	$28,4 \pm 2,4$	$24,2 \pm 4,1$	$20,9 \pm 2,1$

Исследование интерлейкина 18 (ИЛ 18) в крови и моче у пациентов с варикоцеле выявило изменение этого биомаркера, характерное для развития острого повреждения почек в ближайшем послеоперационном периоде (Таблица 15). Увеличение ИЛ 18 в моче почти вдвое уже на следующие сутки после операции лигирования яичковой вены свидетельствует о развитии повреждения клубочковой системы почки, обусловленной усиливающейся ишемией. Постепенное снижение уровня биомаркеров ОПП как в крови, так и в моче вероятно обусловлено задействованием компенсаторных механизмов как системы гемодинамики почки. Однако остающиеся повышенными по отношению к исходным показателям биомаркеры в течение трёх месяцев позволяют сделать заключение о продолжающейся ишемии почечной ткани.

Таким образом, проведенные исследования состояния гемодинамики в системе левой почечной вены у больных варикоцеле позволили сделать заключение о нарастающем в ближайшем послеоперационном периоде нарушении венозного кровотока в почке, которое не возвращается к исходному уровню и к 90 суткам. Усиливающаяся ишемия почечной ткани за счёт венозной гипертензии приводит к возникновению и развитию острого повреждения почки, что сказывается как на их функциональном, так и структурном состоянии.

4.3. Изменение тестикулярной гемодинамики при операции варикоцелэктомии.

Для оценки влияния хирургического лечения варикоцеле, путем устранения дополнительного венозного притока на состояние артериальной и тестикулярной гемодинамики, изучены показатели гемодинамики у больных варикоцеле в процессе лечения и в послеоперационном периоде.

Характер изменений гемодинамических показателей в различные сроки после оперативного лечения варикоцеле изучен у 135 человек. При этом, улучшение артериального притока крови к яичкам отмечено у 57 пациентов,

что составило 42,2%. У 78 пациентов (57,8%) изменений артериального кровотока не произошло, хотя в некоторых случаях (9 человек), отмечено незначительное усиление артериального притока крови к яичку в течение первого месяца после операции. Изучение динамики восстановления артериального кровотока в послеоперационном периоде и сравнительная характеристика скорости восстановления кровоснабжения, осуществлялась только у 57 человек, отреагировавших на проведенное хирургическое лечение (Таблица 16).

Таблица 16 - Показатели гемодинамики через 3 и 6 месяцев после варикоцелэктомии (n=57).

			до операции	3 месяца п/о	6 месяцев п/о
Левое яичко	КА	Пиковая систолическая скорость см/сек	11,31 ± 0,61 -	13,30 ± 0,47 < 0,05	13,8 ± 0,35 < 0,05
		Конечная диастолическая скорость см/сек	4,09 ± 0,19 -	5,15 ± 0,19 < 0,05	5,31 ± 0,17 < 0,05
		Индекс резистентности	0,65 ± 0,01	0,58 ± 0,01 <0,05	0,58 ± 0,01 < 0,05
	ЦА	Пиковая систолическая скорость см/сек	6,83 ± 0,39 -	8,36 ± 0,36 < 0,05	8,59 ± 0,34 <0,05
		Конечная диастолическая скорость см/сек	3,32 ± 0,15 -	3,72 ± 0,14 < 0,05	3,78 ± 0,14 < 0,05
		Индекс резистентности	0,62 ± 0,02	0,56 ± 0,01 <0,05	0,55 ± 0,13 < 0,05
Правое яичко	КА	Пиковая систолическая скорость см/сек	11,91 ± 0,66 -	13,26 ± 0,38 < 0,05	13,43 ± 0,39 < 0,05
		Конечная диастолическая скорость см/сек	3,82 ± 0,16 -	4,74 ± 0,15 < 0,05	4,83 ± 0,15 < 0,05
		Индекс резистентности	0,67 ± 0,02 -	0,62 ± 0,01 <0,05	0,60 ± 0,01 < 0,05
	ЦА	Пиковая систолическая скорость см/сек	7,43 ± 0,45 -	9,17 ± 0,43 < 0,05	9,28 ± 0,43 < 0,05
		Конечная диастолическая скорость см/сек	3,49 ± 0,17 -	4,17 ± 0,16 < 0,05	4,28 ± 0,16 < 0,05
		Индекс резистентности	0,61 ± 0,01 -	0,56 ± 0,01 <0,05	0,53 ± 0,01 < 0,05

После общей оценки размеров и экзогенности паренхимы яичек приступали к визуализации сосудов, используя методы кодирования потока

как по скорости (ЦДК), так и по энергии (ЦДКЭ). При этом оценивали состояние кровотока в паренхиматозных сосудах яичка (капсулярных (КА) и центропетальных (ЦА) артериях).

Так, в левом яичке ПСС (пиковая систолическая скорость) в капсулярных артериях (КА) через 3 месяца после операции увеличилась на 17,6% (до $13,30 \pm 0,47$). Через 6 месяцев – на 22% (до $13,8 \pm 0,35$) от исходного ($11,31 \pm 0,61$).

КДС (конечная диастолическая скорость) через 3 месяца после операции увеличилась на 25,9% (до $5,15 \pm 0,19$). Через 6 месяцев – на 29,8% (до $5,31 \pm 0,17$) от исходного ($4,09 \pm 0,19$).

ИР (индекс резистентности) в КА через 3 месяца после операции снизился на 10,8% (до $0,58 \pm 0,01$) от исходного ($0,65 \pm 0,01$), а через 6 месяцев данный показатель не изменился.

ПСС (пиковая систолическая скорость) в ЦА через 3 месяца увеличилась на 22,4% (до $8,36 \pm 0,36$). Через 6 месяцев – на 25,8% (до $8,59 \pm 0,34$) от исходного ($6,83 \pm 0,39$).

КДС в ЦА через 3 месяца после операции увеличилась на 12% (до $3,72 \pm 0,14$). Через 6 месяцев – на 13,8% (до $3,78 \pm 0,14$) от исходного ($3,32 \pm 0,15$).

ИР через 3 месяца после операции снизился на 9,7% (до $0,56 \pm 0,01$). Через 6 месяцев на 11,3% (до $0,55 \pm 0,13$) от исходного ($0,62 \pm 0,02$).

Отмечается улучшение сосудистой гемодинамики и в правом яичке, где в КА ПСС через 3 месяца после операции увеличилась на 11,3% (до $13,26 \pm 0,38$). Через 6 месяцев – на 12,8% (до $13,43 \pm 0,39$) от исходного ($11,91 \pm 0,66$). КДС (конечная диастолическая скорость) через 3 месяца после операции увеличилась на 24,1% (до $4,74 \pm 0,15$). Через 6 месяцев – на 26,4% (до $4,83 \pm 0,15$) от исходного ($3,82 \pm 0,16$). ИР через 3 месяца после операции снизился на 7,5% (до $0,62 \pm 0,01$). Через 6 месяцев – на 10,5% (до $0,60 \pm 0,01$) от исходного ($0,67 \pm 0,02$).

В ЦА ПСС через 3 месяца увеличилась на 23,4% (до $9,17 \pm 0,43$). Через 6 месяцев – на 24,9% (до $9,28 \pm 0,43$) от исходного ($7,43 \pm 0,45$). КДС в ЦА через 3 месяца увеличилась на 19,5% (до $4,17 \pm 0,16$). Через 6 месяцев – на

22,6% (до $4,28 \pm 0,16$) от исходного ($3,49 \pm 0,17$). ИР в ЦА через 3 месяца снизился на 8,2% (до $0,56 \pm 0,01$). Через 6 месяцев – на 13,1% (до $0,53 \pm 0,01$) от исходного ($0,61 \pm 0,01$).

Таким образом, у больных с варикоцеле после оперативного лечения, заключающегося в окклюзии яичковой вены, улучшение гемодинамических показателей по артериям яичка отмечено лишь у 42,2% оперированных пациентов, которое происходит в течение полугода.

Итак, полученные результаты исследования, свидетельствуют о неблагоприятном влиянии перевязки яичковой вены, применяемой для лечения варикоцеле, на состояние венозной гемодинамики левой почки в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, что приводит к развитию функциональных и структурных повреждений почечной паренхимы уже с первых суток послеоперационного периода. Учитывая эти данные и тот факт, что в послеоперационном периоде улучшение (но не восстановление) артериальной гемодинамики в яичке отмечается лишь в 42,2% случаев, оперативное лечение варикоцеле в виде перевязки яичковой вены как метод профилактики нарушений сперматогенеза является нецелесообразным.

Глава 5.Репродуктивная способность пациентов с варикоцеле.

5.1. Влияние нарушений венозной гемодинамики при варикоцеле на фертильность у мужчин.

Поскольку среди бесплодных мужчин, обращающихся в лечебные учреждения, в 20-40% обнаруживается варикоцеле, и несмотря на то, что в ряде исследований было показано минимальное его значение в генезе мужского бесплодия [Weissbash L. и соавт. 1983;CockettA.Т.К. etal, 1984], только 25% мужчин с варикоцеле имеют отклонения спермограммы [Biagiotti G.et al, 2002], где одним из показаний к оперативному лечению варикоцеле является профилактика бесплодия. Многочисленные исследования,

выполненные за последние тридцать лет, показывают неоднозначные результаты оперативного лечения варикоцеле в плане восстановления плодовитости мужчин при наличии патологии сперматогенеза. Так по данным MordelN. и соавторов (1990), систематизировавших результаты, представленных в пятидесяти работах за 35 лет и включавших сведения о 5471 больном варикоцеле после операции, беременность в среднем развивается в 36% случаев при разбросе результатов от 0% до 63%. Более того, мужчины с варикоцеле, обратившиеся по поводу бесплодия и не проходившие лечения, в дальнейшем оказываются плодовитыми 7-50% [Stewart В.Н., 1974; Cockett А.Т.К. et al, 1979].

Механизм нарушения сперматогенеза при варикоцеле до сих пор не ясен, хотя предложено множество версий его нарушения – от влияния температурного фактора, до гипоксии и аутоиммунного механизма [Артифексов С.Б. и соавт., 1998; Грицуляк Б.В., Збиран Н.П., 1984; Spera G., et al., 1983; Мазо Е.Б. и соавт., 2001; Rao P.S. et al., 1983; Прохорова А.А. 1983; Мозжухин В.Б., 1986; Рыжаков Ю.Д., 1987; Сизякин Д.В., Коган М.И., 1990; Ерохин А.П., 2001; Мамонов М.В. и соавт., 2004; Крупин В.Н. и соавт., 2013], а угнетающее воздействие варикоцеле на сперматогенез и развитие бесплодия считаются настолько несомненными, что варикоцелектомию рекомендуют проводить без предварительного исследования эякулята [Першуков А.И., 2002, Zucchi A. et al., 2006; Wu A.K., Walsh T.J., 2008]. И несмотря на скептическое высказывание о хирургическом лечении бесплодия при варикоцеле, как «попытке решить серьезную проблему весьма простым способом» [Майкл Т. МакДермот. 1998], превалирует точка зрения исследователей, рассматривающих операцию Иванисевича и ее модификации как наиболее эффективную из всех [Буров В. Н. и соавт., 1997; Страхов С.Н., 2001; Першуков А.И., 2002; Кадыров З.А., 2006; Pryor J.L., Howards S.S., 1987; Turner T.T., 1983; Cockett A.T. K et al., 1984].

Накопленный опыт результатов лечения бесплодия при варикоцеле не обнадеживает даже в случаях незначительного нарушения сперматогенеза. Проведенное контролируемое исследование эффективности перевязки яичковой вены у 127 больных с числом сперматозоидов >20 млн/мл, показало, что фертильность восстанавливается всего в 10% случаев [Свердлофф Р., Бхасин Ш., 1999].

Интересные данные опубликовали G. Vogaert с сотрудниками [Vogaert G. et al., 2013]. Они наблюдали 661 пациента с варикоцеле с подросткового до тридцатилетнего возраста, сформировавших группу оперированных (372 человека), и группу наблюдения (289 человека). Отцовство было достигнуто в 85% случаев группы наблюдения и 78% пациентов, оперированных в подростковом возрасте ($p > 0,05$). На основании этого сделан вывод, что скрининг и оперативное лечение варикоцеле в подростковом возрасте не улучшают вероятность будущего отцовства. Исследователи из Германии так же отмечают неоднозначность результатов лечения варикоцеле у подростков в плане состояния их фертильности, опубликованных за последние годы, что заставляет их усомниться в необходимости раннего проведения оперативного лечения при этой патологии.

Помимо низкой результативности хирургического лечения бесплодия при варикоцеле, отмечается и негативное влияние варикоцелэктомии на сперматогенез в среднем у 28% оперированных пациентов [Годлевский Д.Н., Кондаков В.Т., 2001; Бавильский В.Ф. и соавт., 2000; Жиборев Б.Н. 2000; Годлевский Д.Н. и соавт., 2001; Тарусин Д.И. и соавт., 2001; Шорманов И.С., Рыжков А.И., 2018].

Таким образом, неоднозначность результатов улучшения сперматогенеза у пациентов с варикоцеле после его хирургического лечения и неблагоприятное влияние на функцию почек проводимой перевязки яичковой вены диктует необходимость изменения подхода к тактике ведения бесплодия у пациентов с варикоцеле.

С целью оценки влияния варикоцеле на репродуктивную функцию было проведено лабораторное исследование морфофункциональных характеристик спермограмм пациентов с варикоцеле. Для сравнения изучены спермограммы 22 здоровых плодовитых мужчин контрольной группы, имеющих на момент обследования беременных жен или детей в возрасте до одного года, показало, что если в среднем для всей группы характерны относительно высокие показатели: количество сперматозоидов 45,6 млн/мл, 69,7% активно и поступательнодвигающихся клеток при 67,2% морфологически полноценных форм, то индивидуальные колебания чрезвычайно широки и у плодовитых мужчин (37%) число сперматозоидов было менее 20 млн/мл, а у 3 (14%) – менее 10 млн/мл [Крупин В.Н., 1989] (таблица 17).

Таблица 17 - Показатели спермограмм здоровых мужчин (M±s) n=22.

Показатели эякулята	Исходные	Через 4 часа
Объем (мл)	3,26±0,41	
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	45,61±6,17	
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (млн)	151,8±31,72	
Нормокинезис (%)	69,70±3,14	49,9±4,13
Гипокинезис (%)	15,31±1,61	19,9±2,17
Акинезис (%)	15,01±2,83	31,1±4,01
Жизнеспособность (%)	81,60±2,41	76,0±2,94
Морфологически нормальные сперматозоиды (%)	67,20±3,01	
Патология головки (%)	16,90±1,71	
Патология шейки (%)	4,21±1,02	
Патология хвостика (%)	7,53±1,15	
Незрелые сперматозоиды	1,82±0,64	
Клетки сперматогенеза	0,20±0,22	
Лейкоциты	1,0±0,43	
Эритроциты	0,6±0,32	

Полученные данные свидетельствуют, прежде всего о том, что границы «нормы» при характеристике спермограмм значительно шире, чем это предполагалось ранее [Каган С.А., 1969]. Аналогичные данные были накоплены и опубликованы другими исследователями [Устинкина, 1982; Артифексов С.Б., 1992]. Меняется взгляд и на диагностическую ценность классических показателей спермограмм. Так, если ранее наибольшее внимание уделялось определению количества сперматозоидов в единице объема эякулята [Милку, 1962; Старкова Н.Т., 1973], то позже первостепенную роль стали отдавать соотношению активно подвижных и неподвижных форм, а также сохранности структуры сперматозоидов [Ворник Б.М., 1987].

Результаты обследования 181 мужчины в возрасте 17-22 лет, у которых варикозное расширение вен семенного канатика слева было выявлено при профилактическом осмотре, показали, что морфофункциональные характеристики их спермограмм по целому ряду показателей статистически значимо отличаются от описанных выше, в то же время не отмечено какого-либо заметного различия в показателях эякулята в зависимости от степени выраженности варикоцеле.

Как видно из таблиц 18 - 20, для эякулятов мужчин, страдающих варикоцеле, независимо от клинической стадии заболевания и степени выраженности варикозного расширения вен семенного канатика, характерно статистически значимое уменьшение процента активно двигающихся сперматозоидов и параллельный прирост количества неподвижных и морфологически измененных клеток. Обращает на себя внимание и то, что сперматозоиды больных варикоцеле отличается не только исходно низкая подвижность, но и статистически значимая более высокая скорость утраты подвижности в первые четыре часа после разжижения спермы, свидетельствующее о снижении их жизнеспособности.

Таблица 18 - Показатели спермограмм мужчин с 1 степенью варикоцеле (M±s) n=63.

Показатели эякулята	Исходные	P	Через 4 часа	P
Объем (мл)	3,08±0,5	>0,5		
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	62,5±23,9	=0,5		
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (млн)	197,5±28,9	>0,5		
Нормокинезис (%)	53,4±4,8	<0,05	35,6±5,0	<0,05
Гипокинезис (%)	17,0±1,8	<0,05	15,5±1,5	<0,05
Акинезис (%)	22,7±3,9	<0,05	30,9±5,4	>0,5
Жизнеспособность (%)	73,8±2,2	>0,5	74,1±3,0	>0,5
Морфологически нормальные сперматозоиды (%)	58,6±1,4	<0,05		
Патология головки (%)	17,9±2,3	>0,5		
Патология шейки (%)	10,0±2,3	<0,05		
Патология хвостика (%)	10,6±3,1	<0,05		
Незрелые сперматозоиды	1,0±0,7	<0,05		
Клетки сперматогенеза	0,2±0,2	<0,05		
Лейкоциты	2,0±1,4	>0,5		
Эритроциты	0,6±0,3	>0,5		

Таблица 19 - Показатели спермограмм мужчин с 2 степенью варикоцеле (M±s) n=76.

Показатели эякулята	Исходные	P	Через 4 часа	P
Объем (мл)	3,77±0,2	<0,05		
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	80,0,5±12,7	<0,05		
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (млн)	310,8±65,1	<0,05		
Нормокинезис (%)	46,9±2,5	<0,05	36,7±2,6	<0,05
Гипокинезис (%)	18,0±1,1	<0,05	15,3±0,9	<0,05
Акинезис (%)	34,4±2,3	<0,05	47,6±2,9	<0,05
Жизнеспособность (%)	73,3±2,5	<0,05	61,4±3,09	<0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды (%)	54,9±2,6	>0,05		
Патология головки (%)	17,0±1,4	>0,5		
Патология шейки (%)	7,4±0,7	<0,05		
Патология хвостика (%)	11,7±18,1	>0,5		
Незрелые сперматозоиды	0,34±0,1	<0,05		
Клетки сперматогенеза	-			
Лейкоциты	3,5±1,0	<0,05		
Эритроциты	0,3±0,1	<0,05		

Таблица 20 - Показатели спермограмм мужчин с 3 степенью варикоцеле (M±s) n=42.

Показатели эякулята	Исходные	P	Через 4 часа	P
Объем (мл)	3,3±0,3	>0,05		
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	55,1±8,2	<0,05		
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (млн)	184,1±40,1	<0,05		
Нормокинезис (%)	47,8±3,6	<0,05	35,6±3,7	<0,05
Гипокинезис (%)	19,4±1,9	<0,05	19,9±1,9	>0,05
Акинезис (%)	33,2±3,5	<0,05	44,5±4,0	<0,05
Жизнеспособность (%)	72,8±2,5	<0,05	65,1±2,6	>0,01
Морфологически нормальные сперматозоиды (%)	52,05±3,6	<0,05		
Патология головки (%)	18,7±2,0	<0,05		
Патология шейки (%)	6,7±1,2	<0,05		
Патология хвостика (%)	15,1±2,9	<0,05		
Незрелые сперматозоиды	-			
Клетки сперматогенеза	-			
Лейкоциты	5,3±1,5	<0,05		
Эритроциты	1,6±0,6	<0,05		

Углубленное исследование подвижности сперматозоидов с помощью фототелевизионного устройства, проведенные С.Б.Артифексовым [1992] показали, что при наличии лишь умеренно выраженной астенозооспермии в эякулятах мужчин этой группы наблюдается статистически незначимое уменьшение средней скорости их движения с $35,9 \pm 0,9$ мкм/сек в контроле до $38,4 \pm 1,19$ мкм/сек ($p > 0,1$).

Таким образом, для эякулятов больных варикоцеле, несмотря на отсутствие грубых нарушений показателей спермограммы и их гетерогенность, характерен целый ряд изменений, доминирующее положение среди которых занимает снижение двигательной активности, проявляющееся уменьшением числа активно подвижных сперматозоидов, падением скорости их движения, а также увеличением в популяции медленно и прерывисто перемещающихся сперматозоидов и числа их с активными латеральными смещениями головки. Вопреки утверждениям о явной связи выраженности нарушений сперматогенеза со степенью варикозного расширения вен семенного канатика [Замятнин С.А. и соавт., 2021], комплексное

исследование показателей морфофункциональной активности сперматозоидов при варикоцеле у наших пациентов показало, что такой зависимости нет, а изменения в спермограмме у них идентичны и сопровождаются статистически значимым ухудшением показателей в виде астенозооспермии, тератозооспермии и олигоспермии. Все наблюдаемые сдвиги показателей спермограмм чрезвычайно индивидуальны и мало специфичны и не могут быть использованы для подтверждения флэбогенной природы патологического процесса.

5.2. Морфофункциональная характеристика эякулята больных после варикоцелэктомии.

Основным критерием, статистически значимо отражающим эффективность проводимого лечения, является динамика показателей спермограммы после проведенного хирургического лечения. С этой целью мы изучили влияние хирургического лечения варикоцеле на сперматогенез у больных с исходной патологией эякулята (270 пациентов 19-32 лет) и у больных с нормальными показателями эякулята (144 пациента 18-36 лет). При этом отмечено, что показатели спермограммы после оперативного лечения варикоцеле изменялись у больных обеих групп. Однако если у больных с нормоспермией изменения качественных показателей эякулята в большинстве случаев происходили в сторону улучшения, то у больных с патоспермией улучшение показателей эякулята происходило не всегда.

Так, у больных варикоцеле с нормальными показателями спермограммы, статистически значимое улучшение показателей эякулята после оперативного лечения отмечено в 63,2% случаев (91 человек). В остальных случаях изменений показателей эякулята не было, а у 21,5 % пациентов (31 человек) отмечено некоторое ухудшение как концентрации, так и подвижности сперматозоидов (Таблица 21).

После операции, объем и pH спермы у фертильных больных практически не изменились. Объем эякулята увеличился на 4,8% (до $3,46 \pm$

0,06 мл) к третьему месяцу после оперативного лечения, а к 6 месяцу уменьшился на 3 % (до $3,40 \pm 0,06$ мл) от исходного. Показатель рН через 3 месяца после варикоцелэктомии снизился на 0,4% (до $7,36 \pm 0,01$), а через 6 месяцев незначительно увеличился на 0,1% (до $7,40 \pm 0,01$) от данных до операции ($7,39 \pm 0,01$).

Таблица 12 - Показатели эякулята у пациентов с фертильной спермой (n = 144).

Показатель	до операции	3 мес. п/о	6 мес. п/о
Объем (мл)	$3,3 \pm 0,06$	$3,46 \pm 0,06$ > 0,05	$3,40 \pm 0,06$ > 0,05
рН	$7,39 \pm 0,01$	$7,36 \pm 0,01$ < 0,05	$7,40 \pm 0,01$ > 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	$83,2 \pm 0,34$	$79,8 \pm 0,50$ < 0,05	$83,6 \pm 0,39$ > 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	$62,6 \pm 0,40$	$60,4 \pm 0,32$ < 0,05	$62,9 \pm 0,36$ < 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	$12,24 \pm 0,05$	$11,84 \pm 0,06$ < 0,05	$13,5 \pm 0,12$ < 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	$17,9 \pm 0,12$ -	$20,03 \pm 0,22$ < 0,05	$16,4 \pm 0,12$ < 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	$76,7 \pm 0,44$ -	$78,2 \pm 0,76$ > 0,05	$79,8 \pm 0,73$ > 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	$12,1 \pm 0,16$ -	$12,1 \pm 0,13$ > 0,05	$12,09 \pm 0,13$ > 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	$7,32 \pm 0,07$ -	$7,19 \pm 0,08$ > 0,05	$7,12 \pm 0,08$ > 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	$5,87 \pm 0,07$	$5,82 \pm 0,09$ > 0,05	$5,81 \pm 0,09$ > 0,05

Обращает на себя внимание тот факт, что после операции средняя концентрация сперматозоидов оставалась на прежнем уровне. Так, если концентрация сперматозоидов через 3 месяца после операции снизилась на 4,1% (до $79,8 \pm 0,50$ млн/мл), то через 6 месяцев увеличилась на 0,5% (до $83,6 \pm 0,39$ млн/мл) от исходного ($83,2 \pm 0,34$ млн/мл).

Наибольшее влияние варикоцелэктомия оказывает на подвижность и морфологию сперматозоидов. Количество сперматозоидов с нормальной

подвижностью через 3 месяца после варикоцелэктомии снизилось на 3,5% (до $60,4 \pm 0,32\%$), но к 6 месяцу увеличилось на 3,6% ($62,9 \pm 0,36\%$) от исходного ($62,6 \pm 0,40\%$). Количество сперматозоидов со слабой подвижностью после проведенного оперативного лечения снизилось к 3 месяцу после операции на 3,3% (до $11,84 \pm 0,06\%$), а через 6 месяцев отмечалось повышение их количества на 9,3% (до $13,5 \pm 0,12\%$) от исходного ($12,24 \pm 0,05\%$).

Концентрация неподвижных сперматозоидов после хирургического лечения варикоцеле спустя 3 месяца увеличилась на 10,6% (до $20,03 \pm 0,22\%$), а через полгода концентрация спермиев уже снизилась на 8,4% (до $16,4 \pm 0,12\%$) от исходного ($17,9 \pm 0,12\%$). Концентрация морфологически нормальных сперматозоидов через 3 месяца после операции снизилась на 8,7% (до $70,0 \pm 0,74\%$), а через 6 месяцев увеличилась на 1,3 % (до $77,4 \pm 0,66\%$) от исходного ($76,7 \pm 0,44\%$). Количество сперматозоидов с патологией головки через 3 месяца после оперативного лечения снизилось на 8,3% (до $11,1 \pm 0,14\%$), а через 6 месяцев снизилось на 16,5% (до $10,1 \pm 0,13\%$) от исходного ($12,1 \pm 0,16\%$). Сперматозоидов с патологией шейки у больных после оперативного лечения через 3 месяца стало меньше на 3,6% (до $7,06 \pm 0,07\%$), а через 6 месяцев на 8,5% (до $6,70 \pm 0,06\%$) от исходного ($7,32 \pm 0,07\%$). Концентрация сперматозоидов с патологией хвоста у больных через 3 месяца после операции снизилась на 10,6% (до $5,25 \pm 0,08\%$) через 6 месяцев - на 15,3% (до $4,97 \pm 0,04\%$) от исходного ($5,87 \pm 0,07\%$).

Таким образом, варикоцелэктомия у фертильных пациентов приводит к прогрессивному увеличению количества морфологически нормальных форм спермиев. При этом, если процентное содержание морфологически нормальных спермиев через шесть месяцев после операции и вырастает на 4,1 %, то это происходит за счет снижения количества сперматозоидов с патологией только шейки и хвоста (на 3% и 1,1 % соответственно).

Совершенно иная ситуация отмечена при анализе динамики показателей спермограммы у больных варикоцеле с патоспермией.

Проведенное оперативное лечение по поводу варикоцеле так же сопровождалось изменением основных показателей эякулята у большинства пациентов, однако характер их был различным. Статистически значимое улучшение показателей эякулята отмечено только у 51,3% пациентов (138 человек), у 64 человек (23,6%) изменений показателей эякулята не произошло, а в 25,1% случаев (68 пациентов) отмечено статистически значимое ухудшение основных показателей эякулята (таблица 22).

Таблица 22 - Показатели эякулята у инфертильных пациентов после оперативного лечения (n = 270).

Показатель эякулята	Сроки		
	до операции	3 мес. п/о	6 мес. п/о
Объем (мл)	3,01± 0,10 -	3,06 ± 0,09 > 0,05	3,21 ± 0,02 > 0,05
pH	7,38 ± 0,03 -	7,42± 0,04 > 0,05	7,36 ± 1,46 > 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	15,5 ± 0,37 -	18,5 ± 0,32 < 0,05	21,61 ± 1,48 < 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	22,1± 0,21 -	23,21 ± 0,96 < 0,05	29,9 ± 0,37 < 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	17,06 ± 0,26 -	16,49 ± 0,29 < 0,05	26,36 ± 0,26 < 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	60,84 ± 0,94 -	60,3 ± 0,55 < 0,05	47,74 ± 1,84 < 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	44,9 ± 0,69 -	46,6 ± 1,06 > 0,05	49,45 ± 0,25 > 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	30,03 ± 0,23 -	29,52 ± 0,32 > 0,05	28,95 ± 0,25 > 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	11,55 ± 0,25 -	9,45 ± 0,24 < 0,05	8,38 ± 0,38 < 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	13,52 ± 0,12 -	14,43 ± 0,23 < 0,05	13,22 ± 0,22 < 0,05

Характеристика показателей эякулята инфертильных больных, у которых отмечена положительная динамика в ответ на оперативное лечение представлена в таблице 23.

При этом отмечается статистически значимое увеличение объема эякулята, начиная уже с третьего месяца после операции. К этому времени отмечается увеличение объема спермы на 1,6% (до $3,06 \pm 0,09$), а через 6 месяцев - на 9,9% (до $3,31 \pm 0,11$ мл) от исходного ($3,01 \pm 0,1$ мл). Показатель рН эякулята после варикоцелэктомии равномерно повышается. К третьему месяцу он увеличился на 0,26% (до $7,43 \pm 0,04$, а через шесть месяцев - на 2,5 % (до $7,60 \pm 0,02$) от исходного ($7,41 \pm 0,03$). Обращает на себя внимание, что концентрация сперматозоидов увеличилась уже к третьему месяцу после операции и продолжала нарастать к шестому месяцу послеоперационного периода увеличилась более чем в 2 раза.

Таблица 23 – Показатели эякулята у инфертильных пациентов с положительным ответом на оперативное лечение (n = 138).

Показатель эякулята	Сроки		
	до операции	3 мес. п/о	6 мес. п/о
Объем (мл)	$3,01 \pm 0,10$ -	$3,06 \pm 0,09$ > 0,05	$7,41 \pm 0,04$ > 0,05
рН	$7,41 \pm 0,03$ -	$7,43 \pm 0,04$ > 0,05	$7,31 \pm 1,44$ > 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	$15,1 \pm 0,37$ -	$20,5 \pm 0,32$ < 0,05	$41,61 \pm 1,48$ < 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	$22,4 \pm 0,29$ -	$41,21 \pm 0,96$ < 0,05	$40,9 \pm 0,37$ < 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	$16,96 \pm 0,29$ -	$15,45 \pm 0,29$ < 0,05	$24,35 \pm 0,20$ < 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	$60,08 \pm 0,93$ -	$43,2 \pm 0,55$ < 0,05	$34,85 \pm 1,82$ < 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	$47,6 \pm 0,69$ -	$58,6 \pm 1,08$ > 0,05	$77,9 \pm 0,44$ < 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	$29,53 \pm 0,28$ -	$27,52 \pm 0,32$ < 0,05	$22,35 \pm 0,23$ < 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	$10,51 \pm 0,25$ -	$9,46 \pm 0,24$ < 0,05	$13,31 \pm 0,38$ < 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	$12,35 \pm 0,19$ -	$9,87 \pm 0,26$ < 0,05	$11,69 \pm 0,22$ < 0,05

Увеличивается доля активно-подвижных сперматозоидов и через три месяца она составила 41,2%. Количество неподвижных сперматозоидов через 3 месяца после операции уменьшилось на 28,1% (до $43,2 \pm 0,55\%$), а через 6 месяцев на 46,9% (до $31,91 \pm 0,83\%$) от исходного ($60,08 \pm 0,93\%$). То есть, объективно существует более выраженный прирост активно-подвижных и снижение неподвижных спермиев в отдаленные сроки после операции, кроме того, количество морфологически нормальных сперматозоидов у больных статистически значимо увеличилось.

Таким образом, у больных с исходно патологическими показателями эякулята в послеоперационном периоде отмечается положительная динамика подвижности сперматозоидов. Уже спустя 3 месяца после операции наблюдается увеличение концентрации сперматозоидов более чем в два раза. Количество морфологически нормальных сперматозоидов после оперативного лечения через 3 месяца возросло на 23,1% (до $58,6 \pm 1,08\%$), а через 6 месяцев - на 63,6% (до $77,9 \pm 0,44\%$) от исходного ($47,6 \pm 0,69\%$).

При этом, если у больных с исходно фертильной спермой варикоцелэктомия приводит к умеренному увеличению процента активно-подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов, то у пациентов с исходной патоспермией наблюдается различный характер изменений показателей спермограммы в ответ на проведенное лечение.

Отсутствие улучшения параметров эякулята после хирургического лечения варикоцеле у 23,6% больных с исходной патоспермией и значительное угнетение сперматогенеза в 25,1% случаев, свидетельствует о более сложном механизме нарушения сперматогенеза при варикоцеле. Кроме того, ухудшение качественных показателей эякулята после варикоцелэктомии у 21,5% больных с исходно нормальными спермограммами, свидетельствует об особых гемодинамических взаимоотношениях в паренхиме яичек у больных варикоцеле.

Полученные результаты не позволяют отнести оперативное лечение варикоцеле к патогенетически обоснованным видам лечения мужского

бесплодия, а наличие угнетения сперматогенеза после операции с изначально нормальными показателями эякулята, ставят под сомнение вопрос о целесообразности ее выполнения у пациентов с нормальной спермограммой.

5.2.1. Морфологические изменения в паренхиме яичек в свете результатов варикоцелэктомии.

Полученные при операции по поводу варикоцеле биоптаты паренхимы яичек позволили оценить клинический ответ со стороны сперматогенеза на проведенную варикоцелэктомию в зависимости от морфологического состояния яичек перед операцией.

У всех пациентов, у которых не зафиксировано изменение в показателях эякулята после операции, в биоптатах яичек отмечались выраженные нарушения сперматогенеза. Базальная мембрана извитых канальцев утолщена, в некоторых случаях - разволокнена. Количество клеток Сертоли уменьшено, кроме того, в ряде случаев в их цитоплазме отмечались дистрофические изменения в виде вакуольной, а иногда и баллонной дистрофии. В стенке капилляров яичка изменения характеризовались развитием фиброза, а в отдельных случаях помимо фиброза было отмечено фибриноидное набухание. Межуточная ткань яичек у большинства мужчин резко утолщена, фиброзирована.

В группе больных, у которых после оперативного лечения варикоцеле отмечено ухудшение показателей спермограммы (68 человек), изменения в ткани яичек характеризовались в основном перестройкой микроциркуляторного русла, что характеризовалось преобладанием умеренного увеличения диаметра внутрияичковых вен. Это сочеталось с увеличением плотности расположения венозных сосудов и гипертрофией мышечного слоя мелких артерий. Внутренний просвет этих сосудов также был не везде одинаков, кроме того, в них выявлялись морфологические признаки спазма в виде складчатости внутреннего контура эндотелия, нарушения продольной его ориентации, а также гофрированность и

деструкция базальной мембраны и явлениями плазматического пропитывания стенки сосуда.

Изменения со стороны сперматогенеза были незначительными и в основном характеризовались беспорядочностью расположения клеточных структур сперматогенного эпителия. В цитоплазме сперматоцитов и сперматогоний у некоторых пациентов наблюдается вакуольная дистрофия, а в мембране семенных канальцев имеется умеренный фиброз.

Таким образом, изменения со стороны паренхимы яичек у этой группы пациентов можно расценить как обратимые, однако устранение венозной гипертензии и спазм артериального компонента микроциркуляторного русла яичек приводят к усугублению гипоксии в послеоперационном периоде и развитию грубых нарушений сперматогенеза.

Проведенные морфологические исследования показали, что результат оперативного лечения варикоцеле в плане улучшения сперматогенеза напрямую зависит от морфологических изменений в паренхиме яичек.

5.3. Сравнительная характеристика репродуктивной способности пациентов с варикоцеле в послеоперационном периоде и пациентов без оперативного лечения.

Под нашим наблюдением находились 159 мужчин в возрасте 19-24 лет, у которых варикозное расширение вен семенного канатика слева было выявлено при пальпаторном исследовании в процессе профилактического осмотра, или при их активном обращении к урологу по поводу варикоцеле. При анализе эякулята у пациентов с варикоцеле снижение показателей, определяющих фертильность, отмечено у 43 человек, хотя только шестеро из них состояли в бесплодном браке менее 12 месяцев. Во всех остальных случаях показатели эякулята были в пределах, определяемых как фертильные (таблица 24).

В спермограммах всех пациентов отмечено статистически значимое уменьшение процента активно подвижных сперматозоидов, прирост

количества неподвижных и морфологически измененных форм. Кроме того, выявлено статистически значимое быстрое снижение скорости движения сперматозоидов в первые четыре часа после разжижения спермы. При этом концентрация сперматозоидов в эякуляте у больных варикоцеле мало отличалась от показателей здоровых мужчин той же возрастной группы. Из исследования исключены 22 пациента, имевших помимо варикозного расширения вен семенного канатика другую явную патологию, способную оказать негативное влияние на репродуктивную систему: синдром Клайнфельтера у 2 пациентов; паховая герниотомия в детском возрасте – у 5 человек; 4 пациента перенесли в возрасте 7-9 лет эпидемический паротит; операция низведения правого яичка по поводу крипторхизма была в анамнезе у 3 пациентов; посттравматический орхоэпидидимит перенесли 4 пациента, причём у одного из них с последующим образованием гидроцеле справа; четверо мужчин регулярно лечились по поводу различных инфекций полового тракта (таблица 25).

Таблица 24 - Показатели эякулята больных варикоцеле (n=159).

Показатели эякулята	Исходные	P	Через 4 часа
Объем (мл)	3,16±0,5	>0,5	
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	61,5±21,9	>0,5	
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (млн)	193,5±28,1	>0,5	
Нормокинезис (%)	52,2±4,2	<0,05	33,3±5,3
Гипокинезис (%)	17,0±1,7	<0,05	14,6±1,5
Акинезис (%)	23,9±3,9	<0,05	31,3±5,3
Жизнеспособность (%)	72,6±2,6	>0,5	75,2±3,2
Морфологически нормальные сперматозоиды (%)	59,1±1,4	<0,05	
Патология головки (%)	18,8±2,8	>0,5	
Патология шейки (%)	11,0±2,1	<0,05	
Патология хвостика (%)	10,9±3,0	<0,05	
Незрелые сперматозоиды	1,1±0,1	<0,05	
Клетки сперматогенеза	0,2±0,2	<0,05	
Лейкоциты	2,4±1,4	>0,5	
Эритроциты	0,5±0,5	>0,5	

Таблица 25 - Сопутствующая патология, способная негативно влиять на репродукцию (n=22).

№	Сопутствующая патология	Абсолютное значение
1	Синдром Клейнфельтера	2
2	Паховая герниотомия	5
3	Эпидемический паротит	4
4	Операция низведения яичка по поводу крипторхизма	3
5	Посттравматический орхоэпидидимит	4
6	Инфекции полового тракта	4

Таким образом, дальнейшему наблюдению подвергнуты 137 мужчин, имеющих варикозное расширение вен семенного канатика. Подавляющее большинство пациентов (83 человека) имели третью степень варикозного расширения вен семенного канатика, у 50 пациентов выявлена вторая степень.

Из 43 пациентов с варикоцеле, у которых отмечено снижение фертильности эякулята, 18 человек имели вторую степень варикоцеле, а у 25 человек выявлена третья степень варикоцеле. У мужчин с нормальным сперматогенезом третья степень варикоцеле отмечена в 57 случаях и у в 37 случаях – вторая степень (таблица 26).

Таблица 26 - Выраженность варикоцеле у пациентов с различным состоянием спермограмм (n=137).

Степень варикоцеле	Нормальные показатели спермограммы		Сниженные показатели фертильности спермы	
		%		%
II степень	37	39,4	18	41,8
III степень	57	60,6	25	58,2
Всего	94	100	43	100

Практически одинаковое количество больных с третьей степенью варикоцеле среди пациентов с нарушенным и нормальным сперматогенезом свидетельствует об отсутствии связи нарушения сперматогенеза с

выраженностью варикозного расширения вен семенного канатика и указывает на наличие дополнительных факторов угнетения сперматогенеза помимо нарушения венозной гемодинамики.

Выраженность варикозного расширения вен семенного канатика у пациентов обеих групп была сопоставимой, как и исходные показатели спермограмм (таблица 27, 28).

Таблица 27 - Распределение пациентов по степени варикоцеле.

Степень варикоцеле	Оперированные		Неоперированные	
	Абс.	%	Абс.	%
II степень	29	40,82	25	38,0
III степень	42	59,18	41	62,0
Всего	71	100	66	100

Таблица 28 - Исходные показатели эякулята пациентов в группах наблюдения (M±s).

Показатель эякулята	Группа оперированных пациентов n= 71	Группа не оперированных пациентов n= 66
Объем (мл)	3,01 ± 0,10	3,0 ± 0,14
pH	7,41 ± 0,03	7,45 ± 0,04
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	55,1 ± 0,37	54,9 ± 0,45
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	52,4 ± 0,29	52,76 ± 0,33
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	16,96 ± 0,29	17,62 ± 15,2
Неподвижные сперматозоиды, (%)	30,08 ± 0,93	29,57 ± 2,33
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	57,6 ± 0,69	57,5 ± 1,42
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	9,5 ± 0,28	9,24 ± 0,63
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	10,51 ± 0,25	10,71 ± 0,56
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	12,35 ± 0,19	12,14 ± 0,31

Поскольку пациенты не предъявляли никаких жалоб, за исключением 6 человек, состоявших в бесплодном браке, оперативному лечению подвергали

только тех мужчин, кто настоятельно этого требовал. При этом по методу Иванисевича были оперированы 71 человек, причём 8 пациентов из них были оперированы спустя 3-5 лет после начала наблюдения при трудоустройстве в военизированные организации. Не оперированы 66 мужчин, которые наблюдались нами на протяжении 5-15 лет.

Контрольные анализы эякулята пациенты обеих групп сдавали в первый год каждые шесть месяцев, затем через год, а после пятилетнего наблюдения – 1 раз в пять лет. Из группы оперированных мужчин в первые пять лет активно обратились по поводу бесплодия с лабораторно зарегистрированным ухудшением показателей спермограммы 6 человек, в последующие годы – ещё 11 пациентов (таблица 29).

У пациентов с варикоцеле, которым выполнена операция Иванисевича, на протяжении всего срока наблюдения отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение основных показателей спермограммы, характеризующей фертильность. (таблица 30, рисунок 5).

Таблица 29 - Частота ухудшения до инфертильных значений показателей спермограммы в группах в процессе наблюдения.

Группы пациентов	Абс. значение	%
I группа (оперированные больные) n=71	17	23,9
II группа (наблюдение) n=66	7	9,1

Следует отметить, что рецидив варикозного расширения вен семенного канатика выявлен у троих пациентов со статистически значимым ухудшением показателей эякулята, в то время как из всех оперированных больных рецидив варикоцеле выявлен в первые полгода у девяти человек (12,7%). Четверо из них оперированы повторно, остальные пациенты от операции воздержались (у четверых из них были беременны супруги).

Во второй группе пациентов с варикоцеле, которым оперативное лечение не выполнялось, также в динамике отмечалось снижение

оплодотворяющих параметров спермы (таблица 31, рисунок 6) Однако эти изменения были менее значительными. Кроме того, из группы не оперированных мужчин, лабораторно зафиксированное ухудшение параметров спермограммы до инфертильных показателей было зарегистрировано за всё время наблюдения у 7 человек, двое из них пожелали пройти хирургическое лечение, поэтому были в последующем переведены в группу оперированных пациентов.

Таблица 30 - Динамика показателей спермограммы пациентов с варикоцеле после оперативного лечения (M±s).

	Исходно n=71	Через 6 мес n=71	Через 1 год n=71	Через 2 года n=65	Через 3 года n=60	Через 5 лет n=51	Более 5 лет n=38
Объем (мл)	3,01 ± 0,10	3,06 ± 0,09 > 0,05	3,11 ± 0,11 > 0,05	3,12 ± 0,10 > 0,05	3,22 ± 0,12 < 0,05	3,2 ± 0,20 > 0,05	3,66 ± 0,17 < 0,005
pH	7,41 ± 0,03	7,43 ± 0,04 > 0,05	7,60 ± 0,02 < 0,05	7,56 ± 0,06 > 0,05	7,48 ± 0,04 < 0,05	7,52 ± 0,04 > 0,05	7,41 ± 0,04 > 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	55,1 ± 0,37	53,5 ± 0,32 < 0,05	52,3 ± 1,08 < 0,05	50,5 ± 0,32 < 0,05	42,3 ± 1,08 < 0,05	44,76 ± 0,41 < 0,05	38,7 ± 1,44 < 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	52,4 ± 0,29	41,21 ± 0,96 < 0,05	54,8 ± 0,71 < 0,05	49,71 ± 0,66 < 0,05	50,1 ± 0,71 < 0,05	46,47 ± 1,81 < 0,05	41,81 ± 1,48 < 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	16,96 ± 0,29	25,35 ± 0,23 < 0,05	19,30 ± 0,19 < 0,05	21,45 ± 0,25 < 0,05	18,30 ± 0,18 < 0,05	20,2 ± 0,51 < 0,05	22,9 ± 0,32 < 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	30,08 ± 0,93	33,44 ± 0,54 < 0,05	25,9 ± 0,83 < 0,05	28,84 ± 0,54 < 0,05	31,6 ± 0,86 < 0,05	33,33 ± 3,42 < 0,05	35,29 ± 0,19 < 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	57,6 ± 0,69	58,6 ± 1,08 < 0,05	51,9 ± 0,44 < 0,05	50,4 ± 1,08 < 0,05	47,7 ± 0,47 < 0,05	42,22 ± 0,81 < 0,05	40,8 ± 1,82 < 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	9,5 ± 0,28	17,52 ± 0,32 < 0,05	18,91 ± 0,37 < 0,05	18,52 ± 0,32 < 0,05	19,91 ± 0,17 < 0,05	25,95 ± 0,47 < 0,05	22,65 ± 0,23 < 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	10,51 ± 0,25	9,46 ± 0,24 < 0,05	12,77 ± 0,17 < 0,05	14,46 ± 0,24 < 0,05	18,78 ± 0,17 < 0,05	29,3 ± 0,39 < 0,05	28,35 ± 0,23 < 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	12,35 ± 0,19	14,42 ± 0,19 > 0,05	16,42 ± 0,12 < 0,05	16,62 ± 0,09 > 0,05	13,61 ± 0,11 < 0,05	2,53 ± 0,23 < 0,05	8,2 ± 0,38 < 0,05

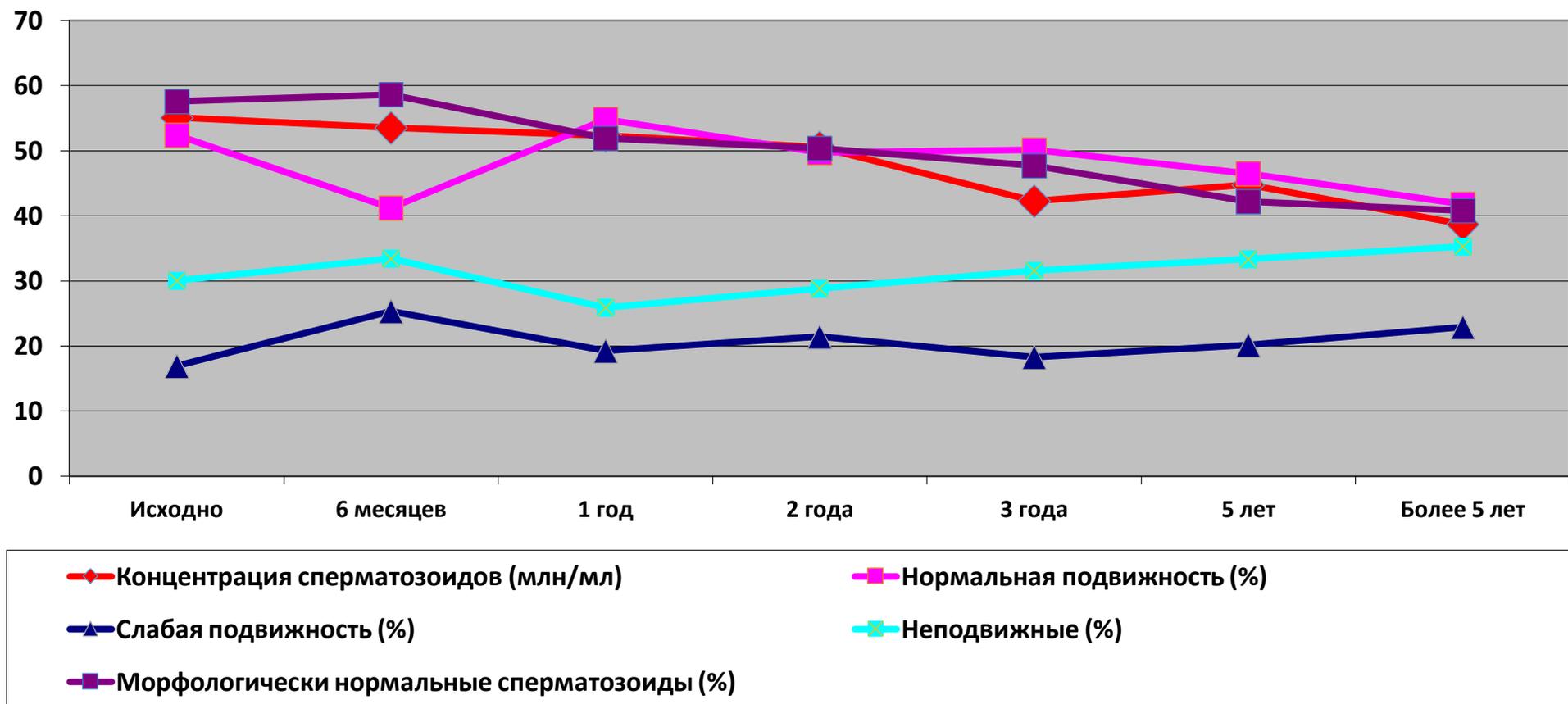


Рисунок 5 - Динамика основных показателей спермограммы у пациентов с варикоцеле после оперативного лечения.

Таблица 31 - Динамика показателей спермограммы пациентов с варикоцеле без операции ($M \pm s$).

Показатели спермограммы	Исходно n=66	Через 6 мес n=66	Через 1 год n=66	Через 2 года n=66	Через 3 года n=57	Через 5 лет n=50	Более 5 лет n=43
Объем (мл)	$3,0 \pm 0,14$	$3,09 \pm 0,06$ > 0,05	$3,11 \pm 0,11$ < 0,05	$3,10 \pm 0,09$ > 0,05	$3,12 \pm 0,10$ < 0,05	$3,12 \pm 0,02$ > 0,05	$3,31 \pm 0,13$ < 0,05
pH	$7,45 \pm 0,04$	$7,44 \pm 0,04$ > 0,05	$7,58 \pm 0,02$ < 0,05	$7,53 \pm 0,03$ > 0,05	$7,40 \pm 0,02$ < 0,05	$7,43 \pm 0,04$ > 0,05	$7,62 \pm 0,02$ < 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн./мл)	$54,9 \pm 0,45$	$55,5 \pm 0,35$ < 0,05	$52,3 \pm 1,03$ < 0,05	$53,5 \pm 0,32$ > 0,05	$50,3 \pm 1,05$ < 0,05	$50,1 \pm 0,32$ < 0,05	$49,8 \pm 1,08$ < 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	$52,76 \pm 0,33$	$51,21 \pm 0,96$ < 0,05	$51,8 \pm 0,71$ < 0,05	$49,91 \pm 0,96$ < 0,05	$52,8 \pm 0,78$ < 0,05	$51,51 \pm 0,56$ < 0,05	$48,8 \pm 0,78$ < 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	$17,62 \pm 15,2$	$15,45 \pm 0,29$ < 0,05	$13,30 \pm 0,18$ < 0,05	$14,44 \pm 0,29$ < 0,05	$15,30 \pm 0,18$ < 0,05	$16,55 \pm 0,25$ < 0,05	$16,36 \pm 0,16$ < 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	$29,57 \pm 2,33$	$33,34 \pm 0,54$ < 0,05	$34,91 \pm 0,83$ < 0,05	$35,65 \pm 0,56$ < 0,05	$31,9 \pm 0,33$ < 0,05	$31,94 \pm 0,54$ > 0,05	$34,84 \pm 0,83$ < 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	$57,5 \pm 1,42$	$58,6 \pm 1,08$ < 0,05	$57,9 \pm 0,44$ > 0,05	$60,6 \pm 1,38$ < 0,05	$77,9 \pm 0,49$ < 0,05	$78,6 \pm 1,18$ < 0,05	$73,4 \pm 0,44$ < 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	$9,24 \pm 0,63$	$7,52 \pm 0,32$ < 0,05	$10,91 \pm 0,37$ < 0,05	$10,52 \pm 0,32$ > 0,05	$9,91 \pm 0,31$ > 0,05	$9,52 \pm 0,32$ > 0,05	$10,01 \pm 0,37$ > 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	$10,71 \pm 0,56$	$9,46 \pm 0,24$ < 0,05	$8,78 \pm 0,17$ < 0,05	$9,64 \pm 0,24$ < 0,05	$9,78 \pm 0,17$ > 0,05	$9,26 \pm 0,26$ < 0,05	$9,76 \pm 0,16$ > 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	$12,14 \pm 0,31$	$24,42 \pm 0,22$ < 0,05	$22,41 \pm 0,11$ < 0,05	$19,24 \pm 0,04$ < 0,05	$2,41 \pm 0,11$ < 0,05	$2,62 \pm 0,2$ > 0,05	$6,74 \pm 0,14$ < 0,05

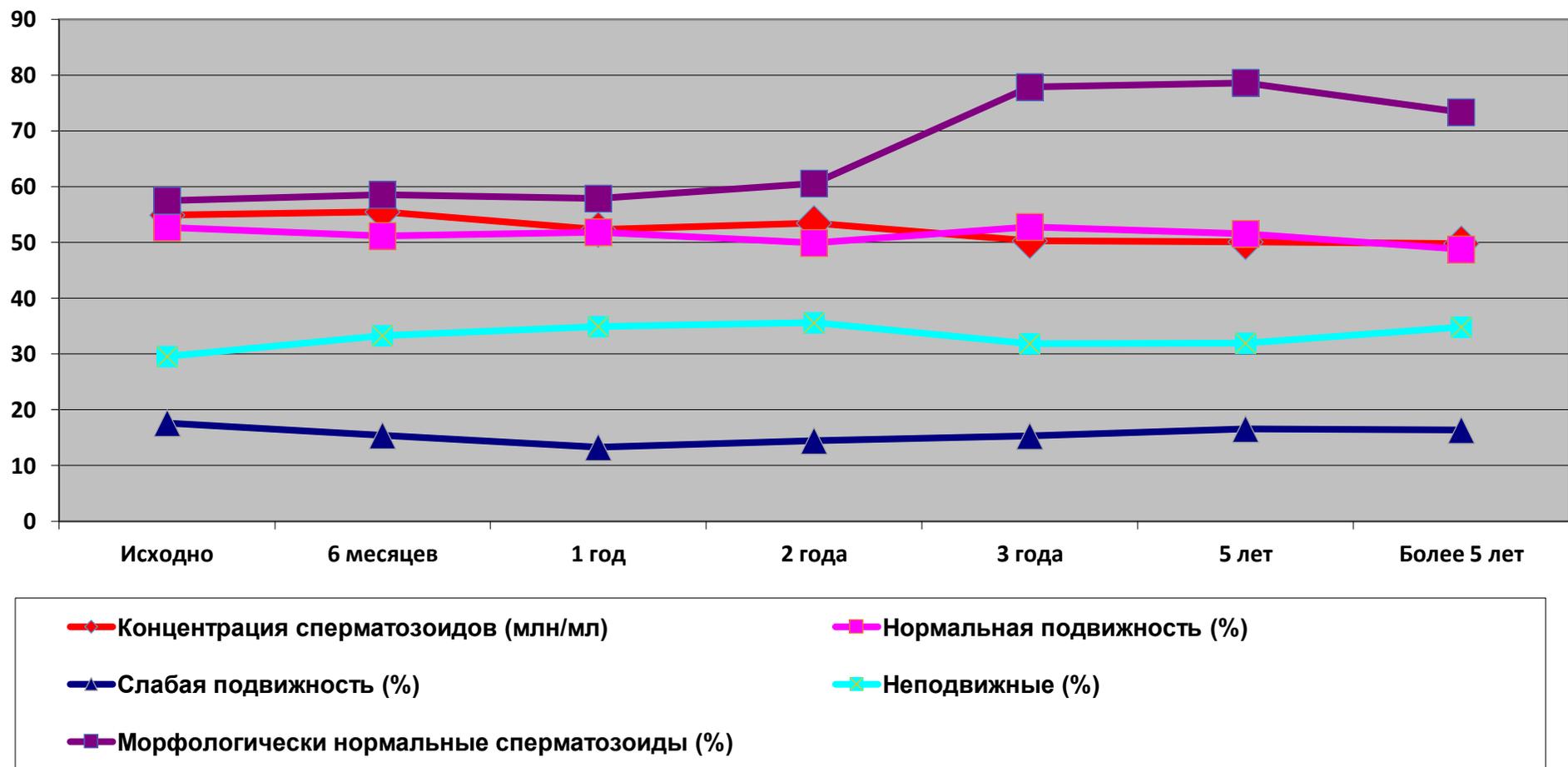


Рисунок 6 - Динамика основных показателей спермограммы у пациентов с варикоцеле без оперативного лечения.

За весь период наблюдения, в группе оперированных мужчин вступили в брак, или уже состояли в браке к моменту операции 63 человека (88,7%), при этом беременности с рождением ребёнка зарегистрированы только у 18 супружеских пар (28,6%) и находились на разных сроках беременности супруги ещё у 13 пар (20,6%). В то же время, в группе не оперированных мужчин с варикоцеле, состояли в браке 51 человек (77,3%) (таблица 32).

Таблица 32 - Репродуктивная функция больных варикоцеле.

Группы наблюдения	Вступили в брак		Наступление беременности у жены		Рождение ребенка	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Оперированные пациенты (n=71)	63	88,7	25	39,7	18	28,6
Неоперированные пациенты (n=66)	51	77,3	46	90,1	35	68,6

За время наблюдения у них родились дети в 35 парах (68,6%) и супруги 11 мужчин были к моменту последнего визита беременны (21,6%). Следует отметить, что в случаях ухудшения показателей спермограммы в процессе наблюдения все пациенты получали консервативную терапию, направленную на улучшение микроциркуляции и трофики яичек.

Таким образом, оперативное лечение варикоцеле у пациентов с изначально фертильной спермой сопровождается статистически значимым улучшением показателей эякулята после оперативного лечения в 63,2% случаев (91 человек), а у 21,5 % пациентов (31 человек) отмечено некоторое ухудшение как концентрации, так и подвижности сперматозоидов. У пациентов с изначально инфертильной спермой оперативное лечение по поводу варикоцеле сопровождается улучшением основных показателей эякулята только у 51,3% пациентов (138 человек), у 64 человек (23,6%) изменений показателей эякулята не произошло, а в 25,1% случаев (68

пациентов) отмечено статистически значимое их ухудшение. Длительное наблюдение за фертильными пациентами с варикоцеле без оперативного лечения позволило сделать заключение об отсутствии отрицательной динамики со стороны показателей спермограммы, чего не отмечено у пациентов, оперированных по поводу варикоцеле, у которых эти показатели прогрессивно ухудшались.

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что варикозное расширение вен семенного канатика не является определяющим фактором нарушения сперматогенеза и не является абсолютным показанием к оперативному лечению в качестве профилактики нарушений сперматогенеза, поскольку прогрессивное ухудшение показателей спермограммы у больных варикоцеле без операции на протяжении более 5 лет отмечено у только 10,6% человек, в то время как в группе оперированных, эти нарушения выявлены у 23,9% пациентов. Кроме того, у не оперированных пациентов отмечена более высокая (в три раза) частота рождения детей за весь период наблюдения по сравнению с пациентами группы оперированных больных (90,1% против 28,6%). Всё вышеперечисленное не позволяют отнести оперативное лечение варикоцеле к патогенетически обоснованным видам лечения мужского бесплодия, а наличие угнетения сперматогенеза после операции с изначально нормальными показателями эякулята, ставят под сомнение целесообразность ее выполнения у пациентов с нормальной спермограммой.

Глава 6. Лечение бесплодия при варикоцеле у мужчин.

Накопленный опыт лечения мужского бесплодия при варикоцеле, невзирая на обилие сообщений о положительном влиянии оперативного лечения на состояние сперматогенеза [Brown J.S., 1976; Schlegel P.N., 1997; Shafik A. et al., 1980; Baazeem A. et al., 2011; Masson Puneet, Brannigan Robert E., 2014; Sedaghatpour Dillon, Berookhim Boback M. 2017], всё больше

свидетельствует о неоднозначности такого утверждения [Silay Mesrur Selcuk et al., 2019]. К примеру, проведенное контролируемое испытание эффективности перевязки яичковых вен у больных с числом сперматозоидов >20 млн/мл, показало, что фертильность восстанавливается всего в 10% случаев [Свердлофф Р., Бхасин Ш., 1999].

Хирургическое лечение и консервативное наблюдение предлагают сопоставимые исходы лечения бесплодия у мужчин в плане частоты наступления беременности у их партнерш (комбинированные вспомогательные и без посторонней помощи показатели беременности составляют около 40%) [O'Brien Jeanne H. et al., 2004].

Относительно невысокий и не стойкий результат хирургического лечения варикоцеле у мужчин с бесплодием в большинстве своем продиктован непониманием механизма повреждения сперматогенеза у этих пациентов. Считается, что гемодинамические нарушения, приводящие к гипоксии, являются ключевым моментом в запуске аутоиммунного процесса в паренхиме яичек [Сизякин Д.В., 2007]. Важную роль играет связанное с варикоцеле нарушение ультраструктуры компонентов гематотестикулярного барьера. При этом патология сперматогенеза наступает в результате снижения трофики клеток Сертоли, морфологических изменений стенок капилляров и гипоксии [Романенко А. М., Малышкин И. Н., 1996]. В то же время, нарушение целостности гемато-тестикулярного барьера является основой для развития аутоиммунного механизма повреждения сперматогенеза при варикоцеле [Райцина С.С. и соавт., 1973; Ендолов В.В., 1978; Крупин В.Н., 1988]. Более того, сама операция по поводу варикоцеле может являться триггером для запуска процесса выработки антиспермальных антител [Божедомов В. А., Теодорович О. В., 2005; Tung KS., Teuscher C., 1995].

На результаты лечения в плане восстановления фертильности не оказывает никакого влияния и методика операции по поводу варикоцеле. При этом операция варикоцелэктомии, независимо от ее модификации, далеко не

всегда сопровождается нормализацией или улучшением сперматогенеза, а в 28-30% случаев отмечается его прогрессивное ухудшение [Бавильский В.Ф. и соавт., 2000; Жиборев Б.Н., 2000.; Годлевский Д.Н. и соавт., 2001].

Проведенный метаанализ результатов оперативного лечения в зависимости от уровня доступа к варикозным венам (паховый, подпаховый и надпаховый) не выявил статистически значимой разницы в состоянии показателей спермограмм [Schauer Ingrid et al., 2012].

Вероятнее всего причина таких результатов хирургического лечения обусловлена отсутствием восстановления микроциркуляции в паренхиме яичек после операции в силу выраженных изменений артериального звена их циркуляторного русла. В ряде случаев, при наличии выраженного изменения артерий, гемодинамика в яичке при варикоцеле в основном поддерживается избыточным притоком венозной крови. Проведение операции, ликвидирующей избыточный венозный приток в этом случае приводит к усилению гипоксии за счет снижения объема притекающей крови к яичку и сопровождается гибелью сперматогенеза.

6.1. Хирургическое лечение бесплодия при варикоцеле.

6.1.2. Состояние артериальной гемодинамики и сперматогенеза у пациентов с варикоцеле после операции, включающей усиление артериального притока крови к яичку.

Доказательством отсутствия стопроцентной нормализации кровотока в ткани яичек, а в значительном числе случаев - увеличения ишемии яичек и угнетения сперматогенеза после оперативного лечения варикоцеле, является проведенное В.Н.Крупиным и соавт. исследование [Крупин В.Н., Мамонов М.В., 2005]. В этой связи, дополнительное перенаправление артериальной крови в сторону яичка может исключить усиление ишемии ткани яичка в послеоперационном периоде.

Разработке хирургических методов увеличения притока артериальной крови к яичку, как способу улучшения его кровоснабжения в профилактике и лечении гипогонадизма посвящены работы Е.П.Мельмана и соавт [1964,1975]. В эксперименте на собаках после перевязки левой каудальной ягодичной артерии ниже отхождения артерии – спутницы седалищного нерва, было отмечено расширение просвета внутренней срамной артерии и ее висцеральных ветвей. Через тридцать дней расширяется артерия семявыносящего протока более чем на 50% (310 мкм против 200 мкм). Это объясняется наличием в области тела и хвоста придатка значительного количества анастомозов. Большую роль играет сосудистая дуга, образованная артерией семявыносящего протока, каудальной придатковой артерией и артерией мышцы, поднимающей яичко [Гильбо И.С., 1956; Лесин А.И.,1970] и наличием межсистемного слияния этих артерий [Артюхин А.А. ,2001].

Полученные Мильманом Е.П. и Грицуляком Б.В. [1975] данные послужили основой для поисков способов реваскуляризации яичек при нарушении их кровоснабжения. Технически не сложная операция перевязки нижней эпигастральной артерии, примененная Кудрявцевым Ю.М. и соавт. [1999] при мужском бесплодии уже через месяц привела к выраженному улучшению сперматогенеза в 5 случаях из 6 оперированных пациентов. Применение этой методики артериализации яичка у больных варикоцеле оказалось весьма эффективным и привело к снижению частоты угнетения сперматогенеза в послеоперационном периоде с увеличением случаев нормализации показателей эякулята у этой группы пациентов [Крупин В.Н. и соавт., 2013].

Таким образом, с целью коррекции дефицита притока крови к яичку, возникающему при варикоцелэктомии, операция перевязки яичковой вены нами сопровождалась перевязкой нижней эпигастральной артерии на стороне варикоцеле у 103 бесплодных больных (рисунок 7).

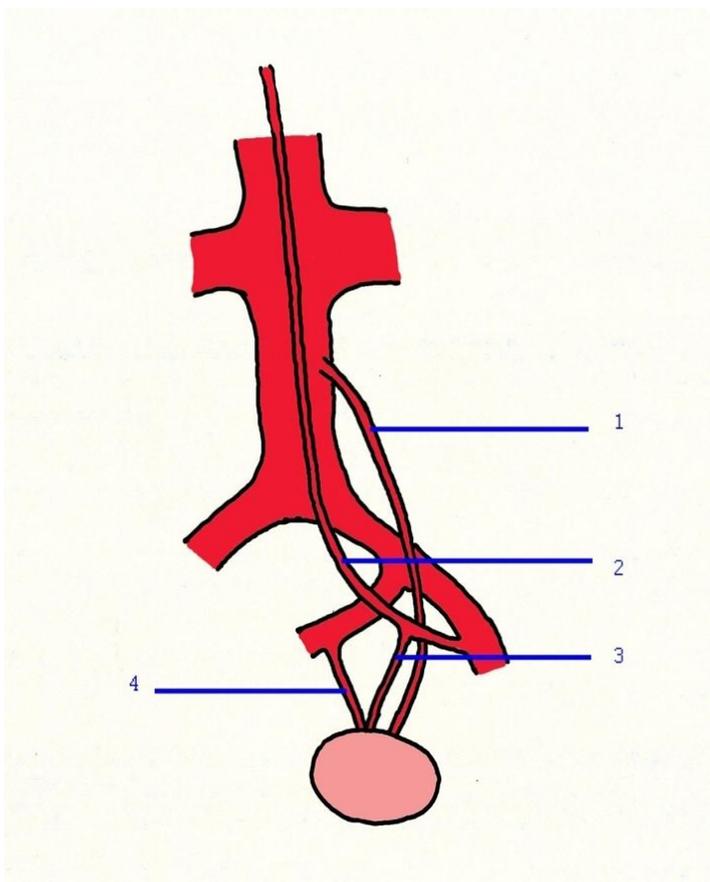


Рисунок 7 - Артериальное кровоснабжение яичка.

1.- a. testicularis. 2.- a. epigastricainferior. 3. -a. cremasterica. 4.- a.ductusdeferentis

Всем больным операцию перевязки яичковой вены дополняли перевязкой a. epigastricainferior с целью усиления артериального притока крови к яичку по артерии m. cremaster.

Техника операции:

На уровне передней верхней подвздошной ости слева производится разрез кожи длиной 4 см; рассекается апоневроз косых мышц живота (наружной и внутренней) в продольном направлении параллельно паховой складке. Мышцы тупо разводятся по ходу волокон и растягиваются крючками. Париетальный листок брюшины тупым путем отодвигается медиально, выделяется яичковая вена, которая прилежит брюшине. Между двумя зажимами венозный ствол пересекается, проксимальный ее конец перевязывают. Дистальный конец венозного ствола фиксируют зажимом за край вены и эвакуируют кровь из гроздьевидного сплетения путем массирования рукой левой половины мошонки, после чего дистальный конец так же перевязывается.

Далее мобилизуется внутренний листок влагалища прямой мышцы живота, непосредственно под которым проходит а. epigastrica inferior, которая дважды перевязывается с прошиванием и пересекается между лигатурами. Смысл этой операции заключается в перенаправлении артериальной крови из наружной подвздошной артерии по креmasterной артерии к левому яичку с целью компенсации дефицита притекающей крови, возникающего после перевязки яичковой вены.

Из 103 оперированных нами больных по этой методике осложнений в послеоперационном периоде не отмечено.

6.1.2.1. Изменение тестикулярной гемодинамики после оперативного лечения варикоцеле с артериализацией.

Исследование тестикулярной гемодинамики осуществляли с помощью ультразвуковой доплерографии до операции, через 3 и 6 месяцев после операции.

Изучение динамики восстановления артериального кровотока в послеоперационном периоде и сравнительная характеристика скорости восстановления кровоснабжения, осуществлялась у 84 пациентов 19-33 лет (основная группа), оперативное лечение варикоцеле которым дополнено перевязкой нижней эпигастральной артерии на стороне варикоцеле. Результаты лечения сравнивали с данными гемодинамики больных (67 пациентов 20 – 34 лет), которым выполнена только операция Иванисевича и получен положительный ответ (контрольная группа). Проведенное исследование изменений доплерографических показателей кровотока в креmasterных (КА) и центральных (ЦА) артериях яичек зафиксировало улучшение артериального притока у большинства пациентов в течение шести месяцев с момента операции (таблица 32). При этом отмечено, что в случаях операции Иванисевича с артериализацией яичка путем перевязки а. epigastrica inferior, положительный ответ на операцию со стороны кровотока яичка отмечался всегда и наступал в более ранние сроки, нежели после операции Иванисевича. Кроме того, выявлено, что в левом яичке пиковая систолическая скорость кровотока (ПСС) в креmasterной артерии через 3

месяца после операции увеличилась на 18,1% ($12,12 \pm 0,12$). Через 6 месяцев – на 27,09% ($13,04 \pm 0,34$) от исходного ($10,26 \pm 0,46$). Конечная диастолическая скорость кровотока (КДС) через 3 месяца после операции увеличилась на 12,07% ($4,64 \pm 0,14$). Через 6 месяцев – на 41,8% ($5,87 \pm 0,17$). Индекс резистентности (ИР) в кремастерной артерии через 3 месяца после операции снизился на 1,6% ($0,62 \pm 0,01$) и через 6 месяцев на 7,94% ($0,58 \pm 0,02$) от исходного ($0,63 \pm 0,01$).

Пиковая систолическая скорость кровотока в центральной артерии через 3 месяца увеличилась на 23,4% ($8,38 \pm 0,28$). Через 6 месяцев – на 30,9% ($8,89 \pm 0,19$) от исходного показателя ($6,79 \pm 0,39$). Конечная диастолическая скорость кровотока в центральной артерии через 3 месяца после операции увеличилась на 4,9% ($3,58 \pm 0,18$). Через 6 месяцев – на 13,8% ($3,88 \pm 0,18$) от исходного ($3,41 \pm 0,11$). Индекс резистентности через 3 месяца после операции снизился на 13,1% ($0,53 \pm 0,01$). Через 6 месяцев - на 16,4% ($0,51 \pm 0,01$) от исходного ($0,61 \pm 0,01$). В то же время у пациентов, которым выполнена только операция Иванисевича восстановление гемодинамики происходило значительно медленнее и только у 59 пациентов (88,05%), а в остальных случаях кровотоков по артериям яичка остался неизменным.

Исходя из полученных данных исследования следует, что состояние артериальной гемодинамики в яичке после операции по поводу варикоцеле с перевязкой а. epigastrica inferior нормализуется практически всегда и наступает значительно раньше, чем только после перевязки яичковой вены и, кроме того, является более стабильным. Эти изменения артериального кровотока после операции Иванисевича с артериализацией у 38 человек (45,2%) отмечены не только в яичке со стороны операции, но и в противоположном яичке.

Таблица 32 - Показатели гемодинамики через 3 и 6 месяцев после варикоцелэктомии с артериализацией.

Показатели			Контрольная группа (n=67)			Основная группа (n=84)		
			до операции	3 месяца п/о	6 месяцев п/о	до операции	3 месяца д/о	6 месяцев п/о
Левое яичко	КА	Пиковая систолическая скорость см/сек	11,27 ± 0,21 -	12,37 ± 0,17 < 0,05	12,15 ± 0,35 < 0,05	10,26 ± 0,46 -	12,62 ± 0,12 < 0,05	13,04 ± 0,34 < 0,05
		Конечная диастолическая скорость см/сек	4,21 ± 0,17 -	5,05 ± 0,17 < 0,05	5,35 ± 0,11 < 0,05	4,14 ± 0,14 -	4,64 ± 0,14 < 0,05	5,87 ± 0,17 < 0,05
		Индекс резистентности	0,63 ± 0,01	0,57 ± 0,01 < 0,05	0,57 ± 0,01 < 0,05	0,63 ± 0,01 -	0,62 ± 0,01 < 0,05	0,58 ± 0,02 < 0,05
	ЦА	Пиковая систолическая скорость см/сек	6,81 ± 0,31 -	8,32 ± 0,32 < 0,05	8,61 ± 0,31 < 0,05	6,79 ± 0,39 -	8,38 ± 0,28 < 0,05	8,89 ± 0,19 < 0,05
		Конечная диастолическая скорость см/сек	3,29 ± 0,19 -	3,69 ± 0,19 < 0,05	3,74 ± 0,14 < 0,05	3,41 ± 0,11 -	3,58 ± 0,18 < 0,05	3,88 ± 0,18 < 0,05
		Индекс резистентности	0,62 ± 0,01	0,58 ± 0,01 < 0,05	0,54 ± 0,11 < 0,05	0,61 ± 0,01 -	0,53 ± 0,01 > 0,05	0,51 ± 0,01 < 0,05
Правое яичко	КА	Пиковая систолическая скорость см/сек	11,81 ± 0,61 -	13,16 ± 0,18 < 0,05	13,41 ± 0,41 < 0,05	12,25 ± 0,41 -	12,38 ± 0,28 < 0,05	10,99 ± 0,29 < 0,05
		Конечная диастолическая скорость см/сек	3,86 ± 0,16 -	4,64 ± 0,14 < 0,05	4,85 ± 0,15 < 0,05	3,92 ± 0,12 -	4,31 ± 0,11 < 0,05	4,63 ± 0,13 < 0,05
		Индекс резистентности	0,66 ± 0,06 -	0,63 ± 0,01 < 0,05	0,61 ± 0,01 < 0,05	0,65 ± 0,01 -	0,63 ± 0,01 > 0,05	0,58 ± 0,001 < 0,05
	ЦА	Пиковая систолическая скорость см/сек	7,35 ± 0,35 -	9,19 ± 0,41 < 0,05	9,18 ± 0,41 < 0,05	7,10 ± 0,30 -	9,76 ± 0,26 < 0,05	9,55 ± 0,25 < 0,05
		Конечная диастолическая скорость см/сек	3,48 ± 0,18 -	4,18 ± 0,18 < 0,05	4,26 ± 0,16 < 0,05	3,22 ± 0,12 -	3,61 ± 0,11 < 0,05	4,31 ± 0,11 < 0,05
		Индекс резистентности	0,62 ± 0,01 -	0,57 ± 0,01 < 0,05	0,53 ± 0,01 < 0,05	0,58 ± 0,01 -	0,57 ± 0,01 > 0,05	0,52 ± 0,01 < 0,05

Таким образом, у больных с варикоцеле в послеоперационном периоде происходит значительное улучшение артериальной гемодинамики в сосудах яичка. Однако эти изменения не одинаковы в основной и контрольной группах. Так после варикоцелэктомии по Иванисевичу в первые месяцы гемодинамические показатели улучшаются незначительно или в ряде случаев становятся несколько хуже, а комбинация перевязки яичковой вены и нижней эпигастральной артерии уже в первые дни приводят к стойкому улучшению кровоснабжения яичек. Поскольку ишемический генез бесплодия при варикоцеле считается ведущим, то время восстановления кровоснабжения яичка после операции играет решающую роль в характере ответа со стороны сперматогенеза на операцию. Это получило подтверждение при исследовании спермограмм больных с варикоцеле в послеоперационном периоде.

6.1.2.2. Состояние сперматогенеза у больных варикоцеле после оперативного лечения с артериализацией яичка.

Исследование эякулята у больных варикоцеле после операции Иванисевича с артериализацией яичка у всех 84 пациентов было выполнено спустя три и шесть месяцев. Следует отметить, что положительная динамика выявлена у всех больных. Сопоставление статистически обработанных параметров эякулята с аналогичными показателями больных после операции Иванисевича (больные с положительным ответом на операцию) показало статистически значимые лучшие результаты у больных после операции с артериализацией яичка (Таблица 33).

Никаких изменений не отмечено со стороны объема эякулята и его рН, в то время как через три месяца со стороны основных параметров спермограммы отмечены статистически значимые изменения. Так значительно увеличилась концентрация сперматозоидов – с $15,8 \pm 0,48$ млн/мл до $23,66 \pm 0,46$ млн/мл, а через полгода этот показатель увеличился

до $36,08 \pm 0,48$ млн/мл. Число сперматозоидов с нормальной подвижностью значительно возросло уже через три месяца, а через полгода количество сперматозоидов с нормальной подвижностью достигло $47,21 \pm 1,28\%$, что статистически значимо отличалось от исходного показателя и показателя через три месяца после операции ($P < 0,05$). Значительно претерпели изменения и показатели, характеризующие морфологию сперматозоидов. В первые три месяца после операции количество морфологически нормальных сперматозоидов увеличилось до $52,15 \pm 0,85\%$, а через полгода достигло $61,18 \pm 1,12\%$.

При сравнении полученных результатов хирургического лечения варикоцеле по изменению в показателях спермограммы в группах пациентов в зависимости от дополнения перевязки яичковой вены по Иваниссевичу лигированием нижней эпигастральной артерии, отмечена статистически значимая разница как в первые три месяца после операции, так и через полгода, причем показатели спермограмм у пациентов после варикоцелэктомии с артериализацией значительно лучше, чем у пациентов без операции артериализация яичка.

Полученные результаты изменений параметров эякулята у пациентов с варикоцеле и бесплодием после операции Иваниссевича с артериализацией яичка на стороне варикоцеле путем перевязки нижней эпигастральной артерии, свидетельствуют о большей эффективности такого метода лечения. Восстановление параметров эякулята происходит в значительно короткие сроки, чем при обычной варикоцелэктомии. Положительная динамика со стороны основных показателей эякулята отмечается уже через три месяца после операции.

Поскольку основным показателем лечения бесплодия при варикоцеле является наличие беременностей у жен и половых партнерш пациентов, проведен анализ этого показателя в супружеских парах на протяжении трех лет. При этом учитывалось наличие

беременностей и родов, наступивших после проведенного хирургического лечения варикоцеле в зависимости от дополнения операции Иванисевича артериализацией яичка.

К моменту операции по поводу варикоцеле состояли в браке или имели постоянных половых партнерш 65 из 67 пациентов, которым выполнена операция Иванисевича и 72 пациента из 84, которым операция Иванисевича дополнена перевязкой нижней эпигастральной артерии.

При анализе результатов хирургического лечения имеющегося у них бесплодного брака через 36 месяцев после операции были получены данные об отсутствии какого-либо существенного преимущества в частоте беременностей в парах, мужчинам которых операция дополнена артериализацией яичка по сравнению с парами, в которых мужчинам выполнена только операция Иванисевича (Таблица 34). Так, в 17 семьях пациентов, которым выполнена операция Иванисевича, беременность наступила уже в течение первого года после операции, причем в течение 3-х летнего наблюдения в пяти семьях беременности наблюдались дважды, а в двух семьях – трижды. Рождением здорового ребенка закончились беременности у 8 женщин (12,3%). Все остальные случаи беременностей закончились выкидышами в первом триместре.

В семьях пациентов, которым выполнялась операция Иванисевича, дополненная лигированием нижней эпигастральной артерии, беременность зафиксирована у 18 женщин, причем у двух из них за весь срок наблюдения беременность возникала дважды. В 11 семьях (15,2%) родились здоровые дети. В остальных случаях все беременности, в том числе и повторные, закончились не вынашиванием в ранние сроки.

Таблица 33 - Динамика показателей эякулята у больных варикоцеле после оперативного лечения с артериализацией яичка.

Показатель эякулята	Больные п/о Иванисевича (n = 67)			Больные п/о Иванисевича с артериализацией (n = 84)			
	1	2	3	4	5	6	7
	до операции	3 мес. п/о	6 мес. п/о	до операции	3 мес. п/о	6 мес. п/о	Норма
Объем (мл)	3,11 ± 0,10 -	3,08 ± 0,08 > 0,05	3,43 ± 0,03 > 0,05	3,1 ± 0,10 -	3,13 ± 0,21 > 0,05	3,16 ± 0,16 P4-6 < 0,05 P6-7 > 0,05	3,26 ± 0,41
pH	7,38 ± 0,33 -	7,40 ± 0,04 > 0,05	7,37 ± 1,47 > 0,05	7,43 ± 0,03 -	7,44 ± 0,04 > 0,05	7,41 ± 0,01 P4-6 > 0,05 P6-7 > 0,05	7,39 ± 0,04
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	15,1 ± 0,37 -	18,5 ± 0,32 < 0,05	28,31 ± 1,38 < 0,05	15,8 ± 0,48 -	23,66 ± 0,46 < 0,05	36,08 ± 0,48 P4-6 < 0,05 P6-7 > 0,05	45,61 ± 6,17
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	22,3 ± 0,23 -	31,21 ± 0,21 < 0,05	32,9 ± 0,32 < 0,05	22,06 ± 0,36 -	43,47 ± 1,87 < 0,05	47,21 ± 1,28 P4-6 < 0,05 P6-7 > 0,05	69,70 ± 3,14
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	26,56 ± 0,26 -	19,15 ± 0,25 < 0,05	20,25 ± 0,21 < 0,05	27,61 ± 13,2 -	25,4 ± 0,54 < 0,05	14,9 ± 0,39 P4-6 < 0,05 P6-7 > 0,05	15,31 ± 1,61
Неподвижные сперматозоиды, (%)	51,14 ± 0,94 -	49,64 ± 0,55 < 0,05	46,85 ± 1,82 < 0,05	49,79 ± 2,39 -	31,13 ± 3,43 < 0,05	37,89 ± 0,29 P4-6 < 0,05 P6-7 > 0,05	15,01 ± 2,83
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	41,5 ± 0,65 -	46,6 ± 1,06 > 0,05	49,45 ± 0,25 < 0,05	40,5 ± 1,40 -	52,15 ± 0,85 < 0,05	61,18 ± 1,12 P4-6 < 0,05 P6-7 < 0,05	67,20 ± 3,01
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	34,54 ± 0,28 -	27,12 ± 0,32 < 0,05	23,33 ± 0,23 < 0,05	29,21 ± 0,61 -	20,35 ± 0,45 < 0,05	19,61 ± 0,21 P4-6 < 0,05 P6-7 > 0,05	16,90 ± 1,71
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	11,51 ± 0,25 -	9,16 ± 0,24 < 0,05	11,31 ± 0,31 < 0,05	12,71 ± 0,56 -	10,3 ± 0,39 < 0,05	8,14 ± 0,24 P4-6 < 0,05 P6-7 > 0,05	4,21 ± 1,02
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	12,45 ± 0,19 -	17,12 ± 0,22 < 0,05	15,91 ± 0,21 < 0,05	17,58 ± 0,38 -	16,9 ± 0,29 < 0,05	11,07 ± 0,37 P4-6 < 0,05 P6-7 > 0,05	7,53 ± 1,15

Таблица 34 - Репродуктивная функция больных варикоцеле в течение 36 месяцев после операции.

Группы наблюдения	Наступление беременности у жены		Рождение ребенка	
	Абс.	%	Абс.	%
операция Иванисевича (n=65)	17	26,15	8	12,3
операция Иванисевича + перевязка а. epigastrica inferior (n=72)	18	25,00	11	15,2

Таким образом, оперативное лечение варикоцеле при мужском бесплодии методом высокой перевязки яичковой вены, приводит к улучшению показателей спермограммы менее чем у половины пациентов (43%), у 28% пациентов отмечено ухудшение параметров спермы и в 29% случаев существенной динамики изменений показателей спермограммы не отмечено. В то же время, дополнение операции Иванисевича перевязкой а. epigastrica inferior со стороны варикоцеле приводило к отсутствию ухудшения показателей спермограммы в послеоперационном периоде и, наоборот, более частому их улучшению (72,3%). В то же время, частота беременностей и рождения детей в группах, в зависимости от характера проведенной операции, была примерно одинакова. Следовательно, улучшение артериального кровоснабжения яичек при варикоцеле после операции Иванисевича с артериализацией яичка, путем перенаправления крови по кремастерной артерии из а. epigastrica inferior, хотя и улучшает качество эякулята, тем не менее, не отражается на фертильности пациентов. Полученные результаты позволяют сделать заключение о более сложном механизме нарушения сперматогенеза при варикоцеле, причем гипоксия играет в этом не основную роль. Вероятно, отсутствие убедительных положительных результатов хирургического лечения нарушенного сперматогенеза у больных с варикоцеле привело к появлению идеи об опосредованном участии варикоцеле в развитии инфертильности. Все чаще

обсуждается гипотеза кофакторности варикоцеле в комбинации с другими причинами, приводящими к бесплодию [Marmar J.L., 2001; Niesclag E. et al., 2010; Eisenberg M.L. et al., 2011; Александрова Л. М. 2012; Божедомов В.А. и соавт., 2012; Божедомов В.А. и соавт., 2021], согласно которой угнетение сперматогенеза происходит в результате других причин, а варикоцеле является только кофактором.

6.2. Консервативная терапия бесплодия при варикоцеле.

В последние годы идет активное обсуждение роли увеличения количества сперматозоидов с поврежденной цепочкой ДНК в развитии нарушенного сперматогенеза и возможностей консервативного лечения мужского бесплодия, обусловленного этой причиной. Высказывается предположение, что немаловажную роль в этом играет гиперпродукция активных форм кислорода и оксидативный стресс ими обусловленный [Aitken R. et al., 2012; Громенко, Д.С. и соавт., 2007; Попова А.Ю. и соавт., 2015; Маркова Е.В., Замай А.С., 2006; Barnes F. et al., 2004]. Установлено, что активные формы кислорода присутствуют во многих метаболических и иммунных реакциях, участвуют в процессе оплодотворения, активизируя акросомальную реакцию сперматозоидов [Кулинский В.И., 1999]. В эякуляте активные формы кислорода вырабатываются сперматозоидами и лейкоцитами, имеют «дозозависимое» влияние на подвижность сперматозоидов, проявляющееся в активации их подвижности при низком уровне активных форм кислорода посредством активации циклического аденозинмонофосфата, или оказывают ингибирующее действие на них при высоких концентрациях АФК, так как ускоряют перекисное окисление липидов плазматической мембраны [Auger J. et al., 2001]. В норме активные формы кислорода стабилизируются или дезактивируются антиоксидантной системой организма. В случаях же образования их избыточного количества или дисфункции антиоксидантной системы развивается состояние оксидативного стресса. Это является причиной фрагментации ДНК сперматозоидов. Но следует отметить, что даже при большом количестве

повреждений ДНК сперматозоиды могут сохранить оплодотворяющую способность, хотя дальнейшее эмбриональное развитие не происходит, и беременность прерывается [Benchaiб M. et al. 2003].

Основной предпосылкой восстановления оплодотворяющей способности сперматозоидов является нормализация функции антиоксидантной системы в эякуляте [Павлов В.Н. и соавт., 2013]. Многочисленные исследования по влиянию антиоксидантной терапии у бесплодных мужчин на состояние сперматогенеза свидетельствуют в пользу такого лечения, поскольку оно приводит к более частому наступлению беременностей у их половых партнерш [Fraga C.G. et al., 2008; Greco E. et al., 2005; Руднева С.А. и соавт., 2014]. Убедительность полученных данных позволяет рекомендовать использование приёма антиоксидантов «во всех случаях мужского бесплодия, связанного с оксидативным стрессом» [Кириленко Е.А., Онопко В.Ф., 2017]. Большое число исследований посвящено применению комплексов биологически активных добавок, в состав которых входят такие антиоксиданты, как Коэнзим Q, витамин E, L-карнитин и другие элементы, благотворно влияющие на сперматогенез [Huber J. S. et al., 2011; Овчинников Р.И. и соавт., 2017]. Во всех случаях отмечено, что после терапии отмечается двухкратное увеличение подвижности сперматозоидов, их концентрации, увеличивается число морфологически нормальных форм сперматозоидов. Отмечено, что стойкое улучшение показателей спермограммы у мужчин на фоне лечения происходит благодаря нормализации процессов свободнорадикального окисления в эякуляте, [Нашивочникова Н.А. и соавт., 2015; Новиков А.И. и соавт., 2016; Кореньков Д. Г. И соавт., 2018]. Изменение показателей эякулята на фоне антиоксидантной терапии отмечается не только в случаях исходно инфертильной спермы, но и при исходно не нарушенных или субфертильных ее параметрах [Неймарк А. И. и соавт., 2013], что позволяет рекомендовать использование биологически активной добавки, содержащей необходимое количество основных антиоксидантов в качестве эмпирической терапии при

идиопатическом бесплодии [Камалов А.А. и соавт., 2015;Божедомов В. А. и соавт., 2019] и в качестве профилактики мужского бесплодия в период планирования беременности у супружеской пары [Цуканов А. Ю., 2016; Наумов Н.П. и соавт., 2019]. Кроме того, отмечен положительный эффект от применения комплекса биологически активных веществ, включающих антиоксиданты, при аутоиммунном бесплодии [Камалов А.А., Охоботов Д.А., 2017] и сопоставимый с оперативным вмешательством эффект у больных с варикоцеле [Божедомов В.А. и соавт., 2021].

Накопленный опыт эффективного лечения идиопатического бесплодия, в патогенезе которого лежит оксидативный стресс и фрагментация ДНК сперматозоидов, с одной стороны и наличие более высокой стимуляции продукции активных форм кислорода в сперматозоидах бесплодных мужчин при варикоцеле в сравнении с таковой у мужчин без варикоцеле [Wesse D.L. et al., 1993; Mazzilli F. et al., 1994; Shyam S.R. et al., 2004;Wang Y.J. et al., 2012] с другой стороны, послужили поводом для назначения антиоксидантной терапии нарушений сперматогенеза в послеоперационном периоде у мужчин с варикоцеле. При этом получены убедительные данные о статистически значимо лучших результатах лечения бесплодия по сравнению с пациентами, которым выполнена только операция по поводу варикоцеле [БоковА. И. и соавт., 2015; ШестаевА. Ю. и соавт., 2015; Тактаров В.Г. и соавт., 2018; Повелица Э. А. и соавт., 2020]. Консервативная монотерапия бесплодия с варикоцеле минерально-витаминными комплексами улучшала параметры спермы на 30% [Гамидов С.И.и соавт., 2012]. Назначение нутрицевтиков после варикоцелэктомии по мнению С.И. Гамидова с соавт. является весьма эффективным методом лечения мужского бесплодия при варикоцеле, способным приводить к быстрому улучшению основных показателей спермограммы в первые месяцы лечения [Гамидов С.И.и соавт., 2017]. Антиоксидантная терапия способствует снижению проявлений оксидативного стресса, поэтому может рассматриваться как вариант патогенетического лечения бесплодия при варикоцеле [Гамидов С.И., 2018].

6.2.1. Антиоксидантная терапия бесплодия у пациентов с варикоцеле.

Проведено изучение эффективности антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде у 43 пациентов в возрасте 21-36 ($24,2 \pm 1,02$) лет, которым после проведенной операции Иванисевича с первого дня назначали антиоксидантные препараты (комплекс, содержащий фолиевую кислоту, L-карнитин, цинк, селен, витамин E) 1 раз в сутки продолжительностью курса три месяца.

Еще одна группа пациентов из 58 человек 23-31 ($25,1 \pm 1,12$) года, которой после проведения трехмесячного курса вышеуказанной антиоксидантной терапии была разделена на две группы. Одна из них включала 21 пациента, воздержавшихся от оперативного лечения и продолживших консервативную антиоксидантную терапию. Остальным 37 пациентам выполнили операцию Иванисевича и последующим (адьювантным) трехмесячным антиоксидантным лечением.

Контроль анализов эякулята, осуществляемый согласно «Руководству ВОЗ по лабораторному исследованию спермы человека и взаимодействия спермы с цервикальной слизью» (1987, 2010), выполняли в начале исследования, три и шесть месяцев после операции, а пациентам, получавшим предоперационное антиоксидантное лечение, оценивали состояние эякулята перед проводимой операцией, через три и шесть месяцев после нее. Полученные результаты исследования обрабатывали статистически и сравнивали в группах.

Основные показатели спермограммы пациентов с адьювантным антиоксидантным лечением значительно отличались от исходных показателей в этой группе в сторону улучшения у 33 человек (76,7%). У остальных 10 пациентов параметры спермограммы практически не изменились. Наиболее значимые изменения можно было наблюдать спустя полгода после проведенной операции и последующей адьювантной антиоксидантной терапии в течение трех месяцев. Значительные изменения претерпели показатели, характеризующие подвижность сперматозоидов. Так,

статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился процент нормальноподвижных сперматозоидов (с $19,3 \pm 0,13\%$ до $34,8 \pm 0,38\%$), снизился процент сперматозоидов со слабой подвижностью (с $25,55 \pm 0,25\%$ до $21,21 \pm 0,21\%$) и процент неподвижных сперматозоидов (с $55,15 \pm 0,95\%$ до $43,99 \pm 1,89$). В то же время, значительных изменений со стороны показателя, характеризующего морфологию сперматозоидов, не произошло. Увеличение процента сперматозоидов с нормальной морфологией хотя и имело место в спермограмме этих пациентов, но оно было статистически незначимо ($p > 0,05$) (таблица 35).

Таблица 35 - Динамика показателей спермограммы у пациентов с варикоцеле после хирургического лечения и адьювантной терапии антиоксидантами ($n = 43$).

Показатель эякулята	Сроки		
	до операции	3 мес. п/о	6 мес. п/о
Объем (мл)	$3,12 \pm 0,10$ -	$3,07 \pm 0,03$ $> 0,05$	$3,13 \pm 0,03$ $> 0,05$
pH	$7,37 \pm 0,37$ -	$7,41 \pm 0,01$ $> 0,05$	$7,47 \pm 1,46$ $> 0,05$
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	$16,1 \pm 0,36$ -	$19,5 \pm 0,35$ ($p < 0,05$)	$29,11 \pm 1,38$ $< 0,05$
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	$19,3 \pm 0,13$ -	$30,91 \pm 0,21$ ($p < 0,05$)	$34,8 \pm 0,38$ ($p < 0,05$)
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	$25,55 \pm 0,25$ -	$20,10 \pm 0,21$ $< 0,05$	$21,21 \pm 0,21$ ($p < 0,05$)
Неподвижные сперматозоиды, (%)	$55,15 \pm 0,95$ -	$48,99 \pm 1,09$ $< 0,05$	$43,99 \pm 1,89$ $< 0,05$
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	$42,5 \pm 0,65$ -	$42,91 \pm 1,01$ $> 0,05$	$46,45 \pm 0,25$ $p > 0,05$
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	$35,54 \pm 0,24$ -	$34,14 \pm 0,31$ $< 0,05$	$29,93 \pm 0,23$ $< 0,05$
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	$13,52 \pm 0,23$ -	$13,16 \pm 0,26$ $< 0,05$	$14,31 \pm 0,31$ $p > 0,05$
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	$8,94 \pm 0,19$ -	$9,79 \pm 0,22$ $> 0,05$	$9,31 \pm 0,21$ $p > 0,05$

В группе пациентов, которым перед операцией проводили трехмесячное лечение антиоксидантами уже перед оперативным лечением наблюдался выраженный терапевтический эффект со стороны всех показателей спермограммы, особенно заметный со стороны показателей, характеризующих подвижность сперматозоидов (таблица 36). Статистически значимое улучшение показателей эякулята отмечено практически у всех пациентов (58 человек), что позволило нам воздержаться от запланированной операции у 21 пациента (пациенты, которые предпочитали не торопиться с операцией) и провести им повторный курс антиоксидантной терапии в течение трех месяцев. Остальным 37 пациентам выполнили операцию Иванисевича, дополненную адъювантной терапией антиоксидантами.

Таблица 36 - Динамика показателей спермограммы у пациентов с варикоцеле после неoadъювантной терапии антиоксидантами (n = 58).

Показатель эякулята	Сроки	
	Исходные	После антиоксидантной терапии (3 месяца)
Объем (мл)	3,13± 0,13	3,16 ± 0,16 > 0,05
pH	7,32 ± 0,02	7,43 ± 0,04 > 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	16,1 ± 0,31	19,8± 0,38 > 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	21,99± 0,29	26,11 ± 0,16 < 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	16,96 ± 0,26	19,29 ± 0,19 < 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	61,05 ± 0,95	54,6 ± 0,56 < 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	45,1 ± 0,61	46,39 ± 1,19 > 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	31,01 ± 0,21	32,62 ± 0,32 > 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	14,15 ± 0,15	15,15 ± 0,25 > 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	9,74 ± 0,14	5,84 ± 0,24 < 0,05

Исследование эякулята пациентов этой группы через полгода после проведенной операции Иванисевича (37 человек) так же выявили статистически значимое улучшение показателей спермограммы по сравнению с исходными значениями (таблица 37), однако эти изменения мало отличались от значений показателей эякулята пациентов с адьювантной антиоксидантной терапией, а в некоторых случаях были статистически значимо хуже (таблица 38).

Таблица 37 - Динамика показателей спермограммы у пациентов с варикоцеле после операции Иванисевича с неоадьювантной терапией антиоксидантами (n = 37).

Показатель эякулята	Сроки	
	Исходные	Через 6 месяце после операции
Объем (мл)	3,13± 0,13	3,16 ± 0,16 > 0,05
pH	7,32 ± 0,02	7,43 ± 0,04 > 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	16,1 ± 0,31	23,8± 0,33 > 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	21,99± 0,29	36,16 ± 0,16 < 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	16,96 ± 0,26	29,29 ± 0,19 < 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	61,05 ± 0,95	34,55 ± 0,56 < 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	45,1 ± 0,61	45,99 ± 1,09 > 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	31,01 ± 0,21	30,62 ± 0,32 > 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	14,15 ± 0,15	13,15 ± 0,25 > 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	9,74 ± 0,14	10,24 ± 0,24 > 0,05

Таким образом, проведенный сравнительный анализ результатов неoadьювантного и адьювантного антиоксидантного лечения нарушений сперматогенеза у бесплодных мужчин с варикоцеле выявил более высокий терапевтический эффект от неoadьювантного применения антиоксидантных препаратов.

Таблица 38 - Динамика показателей спермограммы у пациентов с варикоцеле через шесть месяцев после операции Иванисевича с неoadьювантной и адьювантной терапией антиоксидантами.

Показатель эякулята	Вид лечения		P
	После адьювантной терапии (n = 43)	После неoadьювантной терапии (n = 37)	
Объем (мл)	3,13 ± 0,03	3,16 ± 0,16	> 0,05
pH	7,47 ± 1,46	7,43 ± 0,04	> 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	29,11 ± 1,38	23,8 ± 0,33	< 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	34,8 ± 0,38	36,16 ± 0,16	< 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	21,21 ± 0,21	29,29 ± 0,19	< 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	43,99 ± 1,89	34,55 ± 0,56	< 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	46,45 ± 0,25	45,99 ± 1,09	> 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	29,93 ± 0,23	30,62 ± 0,32	> 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	14,31 ± 0,31	13,15 ± 0,25	> 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	9,31 ± 0,21	10,24 ± 0,24	> 0,05

В то же время, исследование эякулята у 21 пациента с варикоцеле, которым после проведенной антиоксидантной терапии от операции решено

было воздержаться, показало, что изменение основных параметров спермограммы через полгода после окончания терапии статистически значимо отличаются в сторону улучшения от исходных параметров спермограммы у всех пациентов (таблица 39).

Таблица 39 - Динамика показателей спермограммы у пациентов с варикоцеле после консервативной терапии антиоксидантами.

Показатель эякулята	Сроки		
	Исходные	После антиоксидантной терапии (3 месяца) (n = 58)	После антиоксидантной терапии (6 месяцев) (n = 21)
Объем (мл)	3,13 ± 0,13	3,16 ± 0,16 > 0,05	3,11 ± 0,01 > 0,05
pH	7,32 ± 0,02	7,43 ± 0,04 > 0,05	7,41 ± 1,41 > 0,05
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	16,1 ± 0,31	19,8 ± 0,38 > 0,05	28,21 ± 1,31 < 0,05
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	21,99 ± 0,29	26,11 ± 0,16 < 0,05	41,8 ± 0,18 < 0,05
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	16,96 ± 0,26	19,29 ± 0,19 < 0,05	22,12 ± 0,21 > 0,05
Неподвижные сперматозоиды, (%)	61,05 ± 0,95	54,6 ± 0,56 < 0,05	36,08 ± 1,8 < 0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	45,1 ± 0,61	46,39 ± 1,19 > 0,05	47,05 ± 0,15 > 0,05
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	31,01 ± 0,21	32,62 ± 0,32 > 0,05	30,23 ± 0,23 > 0,05
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	14,15 ± 0,15	15,15 ± 0,25 > 0,05	15,31 ± 0,31 > 0,05
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	9,74 ± 0,14	5,84 ± 0,24 < 0,05	7,41 ± 0,11 > 0,05

Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение концентрации сперматозоидов с $16,1 \pm 0,31$ млн/мл до $28,21 \pm 1,31$ млн/мл. Статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился показатель нормальной подвижности сперматозоидов и увеличился показатель сперматозоидов со слабой подвижностью за счет снижения числа неподвижных сперматозоидов.

Таблица 40 - Сравнительная характеристика показателей спермограммы у больных варикоцеле через 6 месяцев после проведенного лечения.

Показатель эякулята	Вид лечения			P 1-2	P 1-3
	После адьювантной терапии (n = 43)	После неадьювантной терапии (n = 37)	После консервативной терапии (n = 21)		
Объем (мл)	$3,13 \pm 0,03$	$3,16 \pm 0,16$	$3,11 \pm 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$
pH	$7,47 \pm 1,46$	$7,43 \pm 0,04$	$7,41 \pm 1,41$	$> 0,05$	$> 0,05$
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	$29,11 \pm 1,38$	$23,8 \pm 0,33$	$28,21 \pm 1,31$	$< 0,05$	$> 0,05$
Нормальная подвижность сперматозоидов, (%)	$34,8 \pm 0,38$	$36,16 \pm 0,16$	$41,8 \pm 0,18$	$< 0,05$	$< 0,05$
Слабая подвижность сперматозоидов, (%)	$21,21 \pm 0,21$	$29,29 \pm 0,19$	$22,12 \pm 0,21$	$< 0,05$	$> 0,05$
Неподвижные сперматозоиды, (%)	$43,99 \pm 1,89$	$34,55 \pm 0,56$	$36,08 \pm 1,8$	$< 0,05$	$< 0,05$
Морфологически нормальные сперматозоиды, (%)	$46,45 \pm 0,25$	$45,99 \pm 1,09$	$47,05 \pm 0,15$	$> 0,05$	$> 0,05$
Сперматозоиды с патологией головки, (%)	$29,93 \pm 0,23$	$30,62 \pm 0,32$	$30,23 \pm 0,23$	$> 0,05$	$> 0,05$
Сперматозоиды с патологией шейки, (%)	$14,31 \pm 0,31$	$13,15 \pm 0,25$	$15,31 \pm 0,31$	$> 0,05$	$> 0,05$
Сперматозоиды с патологией хвоста, (%)	$9,31 \pm 0,21$	$10,24 \pm 0,24$	$7,41 \pm 0,11$	$> 0,05$	$> 0,05$

Сравнительный анализ этих изменений показал, что у бесплодных мужчин с варикоцеле, которым операция была заменена на консервативное лечение антиоксидантными препаратами улучшение параметров спермограммы через шесть месяцев от начала лечения статистически значимолучше аналогичных параметров спермограммы пациентов, получавших неадьювантную и адьювантную антиоксидантную терапию (таблица 40).

Так, если концентрация сперматозоидов у пациентов после адьювантной терапии антиоксидантными средствами после операции Иванисевича практически не отличалась от концентрации сперматозоидов в сперме пациентов, получавших антиоксидантную терапию без операции, то показатель нормальной подвижности сперматозоидов в эякуляте не оперированных пациентов был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у оперированных мужчин с адьювантной антиоксидантной терапией ($41,8 \pm 0,18\%$ против $34,8 \pm 0,38\%$). Статистически значимо ($p < 0,05$) был ниже и показатель процента неподвижных сперматозоидов у пациентов из группы не оперированных больных и составил $36,08 \pm 1,8\%$ против $43,99 \pm 1,89\%$ у пациентов с адьювантной антиоксидантной терапией после операции по поводу варикоцеле.

Поскольку основным показателем лечения бесплодия при варикоцеле является наличие беременностей у жен и половых партнерш пациентов, проведен анализ этого показателя в супружеских парах на протяжении трех лет. При этом учитывалось наличие беременностей и родов, наступивших после проведенного консервативного лечения бесплодия или хирургического лечения варикоцеле с адьювантной консервативной терапией антиоксидантами. К моменту исследования все пациенты из группы консервативного лечения были женаты в течение более года (1-4,5 года), в группе пациентов с неадьювантным лечением имели жен или постоянных половых партнерш и не пользовались контрацептивами 30 человек и в группе

пациентов с адьювантной терапией антиоксидантами были женаты в течение 1-3 года 34 мужчины.

На протяжении всего срока наблюдения в семьях пациентов, которым выполнена операция Иванисевича с адьювантной антиоксидантной терапией беременности возникли в 14 семьях, в 8 случаях, закончившихся срочными, а в двух случаях досрочными (на 35 и 36 неделях беременности) родами здоровых детей (29,41%). У пациентов, которым проводилось неoadьювантное (в течение 3 месяцев перед операцией) и адьювантное лечение антиоксидантами беременности отмечались в 13 семьях, 10 случаях (33,33%) они закончились срочными родами здоровых детей (таблица 41).

Таблица 41 - Репродуктивная функция больных варикоцеле в течение 36 месяцев после проведенного лечения.

Группы наблюдения	Наступление беременности у жены		Рождение ребенка	
	Абс	%	Абс	%
операция Иванисевича (n=65)	17	26,15	8	12,3
операция Иванисевича + перевязка а. epigastrica inferior (n=72)	18	25,00	11	15,2
Консервативное лечение антиоксидантами 6 месяцев (n=21)	13	61,9	11	52,38
операция Иванисевича + адьювантное лечение антиоксидантами (n=34)	14	41,17	10	29,41
операция Иванисевича + неoadьювантное и адьювантное лечение антиоксидантами (n=30)	13	43,33	10	33,33

Самый лучший результат отмечен у пациентов с варикоцеле, которым оперативное лечение не проводилось, а проводилось лечение в течение 6 месяцев комплексом препаратов, содержащим антиоксидантные средства. Так, из 21 супружеской пары на протяжении трехлетнего срока наблюдения у

13 женщин наступили беременности, в 11 случаях (52,38%) которые закончились рождением здорового ребенка в срок. Следует отметить, что 17 мужчин из этой группы на протяжении срока наблюдения ежегодно проходили трехмесячный курс антиоксидантной терапии.

Таким образом, у больных варикоцеле с исходно патологическими показателями эякулята, которым в послеоперационном периоде в качестве адъювантного лечения в течение 3 месяцев назначались препараты, обладающие антиоксидантными свойствами, ухудшения показателей спермограммы не зарегистрировано ни у кого из пациентов, а изменение их в сторону улучшения имело место в 76,7% случаев. Наиболее значимые изменения можно было наблюдать спустя полгода после проведенной операции и последующей адъювантной терапии. Более заметные изменения претерпели показатели, характеризующие подвижность сперматозоидов. При этом статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился процент нормально подвижных сперматозоидов, снизился процент сперматозоидов со слабой подвижностью и процент неподвижных сперматозоидов. Статистически значимое улучшение показателей эякулята отмечено практически у всех пациентов, которым проводили трехмесячное лечение антиоксидантами в качестве неадъювантной терапии перед оперативным лечением. Однако, через полгода после оперативного лечения, изменения параметров эякулята этих пациентов мало отличались от изменений параметров эякулята пациентов после оперативного лечения варикоцеле без назначения какой-либо дополнительной терапии. В то же время, у группы пациентов (21 человек), которым проводилась только антиоксидантная терапия в течение шести месяцев, во всех случаях отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение подвижности сперматозоидов, которое сохранялось в течение полугода и превосходило эти изменения в группе пациентов с адъювантной терапией ($p < 0,05$).

Оценка результатов лечения мужского бесплодия на основе частоты наступления беременностей и родов в семьях пациентов в зависимости от

проводимой терапии свидетельствует о лучших результатах консервативной терапии антиоксидантами. В этом случае в трехлетний срок наблюдений у жен этих пациентов рождение здоровых детей отмечено в 52,38% случаев (против 12,3% у пациентов после операции Иванисевича и 29,41% у пациентов с адьювантной антиоксидантной терапией).

Полученные результаты позволяют сделать заключение об отсутствии необходимости оперативного пособия при варикоцеле с целью лечения мужского бесплодия, поскольку сама операция может негативно сказываться на состоянии сперматогенеза, а консервативная антиоксидантная терапия приводит к лучшим результатам лечения бесплодия, чем выполненная операция или комбинация ее с антиоксидантной терапией.

Заключение.

Варикоцеле в подавляющем большинстве случаев является следствием затрудненного венозного кровотока в левой почечной вене в результате сдавления ее в аорто-мезентериальном «пинцете» и развивается как компенсаторный механизм нормализации почечного венозного давления. При недостаточном функционировании этого компенсаторного механизма развивается ишемия почечной ткани с формированием ее повреждения, проявляющемся на ранних этапах альбуминурией и гематурией. Известно, что тканевая гипоксия почки является основным повреждающим фактором почечной ткани, нередко приводящей к нефропатии [Ekim M. et al., 1999; Страхов С.Н. и др., 2001]. Риск развития нефропатии у пациентов с изначально здоровыми почками, после перенесенного повреждения почечной ткани и с восстановлением функции почек в последующем до исходных показателей в течение короткого периода (90 дней), является высоким. Другими словами, повреждение почечных структур при кратковременном ишемическом воздействии и последующем восстановлении функциональных возможностей почек, в дальнейшем может привести к фиброзу почечных

канальцев, а он, в свою очередь, может явиться триггерным механизмом для развития хронической болезни почек.

При наличии бесплодия у пациентов с первым гемодинамическим типом варикоцеле основным методом лечения считается операция, заключающаяся в окклюзии яичковой вены. В то же время, исследования, отражающие состояние венозного давления в почечной вене при окклюзии семенной вены, выполнены лишь интраоперационно и не являются однозначными.

Кроме того, влияние варикоцеле на сперматогенез до сих пор остается дискуссионным, поскольку большое количество мета-анализов, посвященных этому вопросу дают неоднозначный ответ. До конца не выяснен механизм повреждения сперматогенеза при варикоцеле, а эффективность хирургического лечения варикоцеле, в плане восстановления фертильности пациента, до настоящего времени остается весьма сомнительной.

Наконец, практически не изученным остается вопрос о состоянии почек в отдаленном периоде после ликвидации компенсаторного механизма венозного оттока из левой почечной вены путем окклюзии яичковой вены.

Оценка состояния функции почек и их влияния на почечную и центральную гемодинамику у мужчин с варикоцеле выполнена нами путем анкетирования 412 мужчин - пациентов терапевтических и кардиологических отделений, получающих терапию по поводу артериальной гипертензии и обследования 482 мужчины в возрасте 35-51 года, ранее оперированные по поводу варикоцеле. Полученные данные позволили сделать заключение о явной связи варикозного расширения вен семенного канатика с более высокой частотой развития артериальной гипертензии у мужчин. В популяции мужчин с артериальной гипертензией варикозное расширение вен семенного канатика выявлено у 44,6% человек, что превышает частоту встречаемости варикоцеле у мужчин сопоставимой возрастной категории. В то же время, среди мужчин с артериальной гипертензией, количество

пациентов, оперированных по поводу варикоцеле, значительно превышает количество не оперированных (83,15% против 16,85%). Отмечен статистически высокий процент ренальной артериальной гипертензии (7,84%) у пациентов, имеющих в анамнезе оперированное варикоцеле. У больных с варикозным расширением вен левого семенного канатика первого типа после перенесенной операции артериальная гипертензия в последующем возникла у 247 человек (51,24%) из 482 мужчин, в то же время у 68 пациентов с варикоцеле, которые наблюдались без операции, артериальная гипертензия возникла только у 9 человек (13,23%).

Наиболее вероятной причиной развития артериальной гипертензии, особенно ренального происхождения, у больных варикоцеле следует признать наличие сохраняющейся с годами венозной почечной гипертензии, усиливающейся при прерывании шунтирующего оттока через яичковую вену. Об этом свидетельствуют данные исследования почечной гемодинамики у мужчин с варикоцеле, при котором выявили нарушения как артериального, так и венозного почечного кровотока, статистически значимо более выраженные у пациентов, перенесших оперативное вмешательство – перевязку яичковой вены. Более того, выраженность нарушений гемодинамики не зависит от возраста пациента, а имеет прямую зависимость от давности перенесенной операции.

Согласно данным проведенного ультразвукового исследования, структурные изменения паренхимы почек имели 70,66% пациентов, оперированных по поводу варикоцеле. Обращало на себя внимание то, что чем больше прошло времени с момента выполненной операции по поводу варикоцеле, тем выраженнее изменения паренхимы почек у пациентов выявлялись при ультразвуковом исследовании.

С течением времени после оперативного лечения варикоцеле у пациентов развивались нарушения функции почек, характеризующиеся усиливающейся альбуминурией, микрогематурией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Функциональные нарушения в большей степени

присущи мужчинам после оперативного лечения варикоцеле, нежели пациентам с варикоцеле, которым операция не выполнялась.

Таким образом, реносперматический тип варикоцеле является отражением нарушения венозной гемодинамики в системе левой почечной вены, нарастающей с течением времени. Оперативное лечение варикоцеле, заключающееся в перевязке яичковой вены, усугубляет нарушения гемодинамики в системе левой почки и в большинстве случаев заканчивается развитием артериальной гипертензии (в том числе ренальной) и возникновением структурных и функциональных нарушений почек.

Подтверждением неблагоприятного влияния перевязки яичковой вены на состояние венозной гемодинамики левой почки в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде являются результаты проведенного нами исследования методом ультразвуковой доплерографии изменений со стороны левой почечной вены в послеоперационном периоде у 61 пациента с варикоцеле. При этом получены результаты, свидетельствующие о нарушении гемодинамики в левой почечной вене с формированием у ряда больных клинических признаков венозной почечной гипертензии (гематурия, альбуминурия) в ближайшие дни после операции - лигирования яичковой вены. Так, у четырнадцати пациентов (22,95%) нарушения гемодинамики в системе левой почечной вены к девяностому дню не восстановились до исходных значений, а у 18 пациентов (29,5%) через три недели после операции в моче выявлялись свежие эритроциты до 10 в поле зрения и альбуминурия, слабо поддающиеся консервативному лечению.

И хотя у большинства пациентов нарушения гемодинамики в левой почечной вене после операции Иванисевича преходящи, что вероятнее всего связано с развитием других коллатеральных путей оттока венозной крови от почки компенсирующей выключенную яичковую вену, длительная ишемия почечной ткани (90 дней) может неблагоприятно отразиться на ее функциональной способности. Подтверждением тому явились результаты исследования содержания в крови и моче маркеров почечного повреждения

(цистатин С и интерлейкин 18) перед оперативным лечением и в последующем на 2-е, 10-е, 30-е и 90-е сутки после операции у этих пациентов. При этом отмечено увеличение уровня биологических маркеров уже через сутки после операции практически во всех случаях.

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать о неблагоприятном влиянии на почечную гемодиамику окклюзии яичковой вены при реносперматическом гемодинамическом типе варикоцеле.

Основным показанием к оперативному лечению варикоцеле является предполагаемое влияние его на состояние сперматогенеза, хотя это предположение весьма спорно [Elder J., 2019], а операция не гарантирует улучшения функционального состояния яичек [Zhou T, et al., 2015; Сизонов В.В. и соавт., 2015; Erdoğan H. et al., 2020] и фертильность, независимо от характера выполненных оперативных вмешательств, не восстанавливается более чем у половины пациентов.

Выполненное нами оперативное лечение варикоцеле у пациентов с изначально фертильной спермой (144 пациента) сопровождалось статистически значимым улучшением показателей эякулята в 63,2% случаев (91 человек), а у 21,5 % пациентов (31 человек) отмечено некоторое ухудшение как концентрации, так и подвижности сперматозоидов. У пациентов с изначально инфертильной спермой (270 пациентов) оперативное лечение по поводу варикоцеле сопровождается улучшением основных показателей эякулята только у 51,3% пациентов (138 человек), у 23,6% пациентов (64 человек) изменений показателей эякулята не произошло, а в 25,1% случаев (68 пациентов) отмечено статистически значимое их ухудшение. При этом улучшение артериального кровоснабжения яичек при варикоцеле после операции Иванисевича с артериализацией яичка, путем перенаправления крови по кремастерной артерии из а. epigastrica inferior, хотя и улучшает качество эякулята, тем не менее не отражается на фертильности пациентов. Частота беременностей и рождения детей в

группах, в зависимости от характера проведенной операции, остается примерно одинаковой (26,15% против 25,00%).

Длительное наблюдение (на протяжении 5-15 лет) за 66 фертильными пациентами с варикоцеле без оперативного лечения позволило сделать заключение о незначительности отрицательной динамики со стороны показателей спермограммы, поскольку прогрессивное ухудшение показателей спермограммы у больных варикоцеле без операции на протяжении более 5 лет отмечено у только 10,6% человек, в то время как в группе оперированных (71 человек), эти нарушения выявлены у 23,9% пациентов. Кроме того, у не оперированных пациентов отмечена более высокая (в три раза) частота рождения детей за весь период наблюдения по сравнению с пациентами группы оперированных больных (90,1% против 28,6%).

Относительно невысокая эффективность оперативного лечения варикоцеле, в плане улучшения сперматогенеза у бесплодных мужчин, послужила поводом для рассмотрения иных патогенетических механизмов повреждения сперматогенеза, нежели нарушение гемодинамики в яичке. В настоящее время основной предпосылкой восстановления оплодотворяющей способности сперматозоидов рассматривается нормализация функции антиоксидантной системы в эякуляте [Greco E. et al., 2005; Fraga C.G. et al., 2008; Павлов В.Н. и соавт., 2013; Руднева С.А. и соавт., 2014 Кириленко Е.А., Оношко В.Ф., 2017].

Проведено изучение эффективности антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде у 43 пациентов 21-36 ($24,2 \pm 1,02$) лет, которым после проведенной операции Иванисевича с первого дня назначали комплекс, содержащий фолиевую кислоту, L-карнитин, цинк, селен и витамин Е 1 раз в день продолжительностью курса три месяца. Еще одна группа пациентов из 58 человек 23-31 ($25,1 \pm 1,12$) года вышеуказанную антиоксидантную терапию начала принимать за 3 месяца до предполагаемой операции и в последующем была разделена на две подгруппы: 37 пациентам

выполнена операция Иванисевича с последующим адьювантным лечением антиоксидантами в течение 3 месяцев, а 21 пациенту операцию не выполняли, продолжив консервативную антиоксидантную терапию.

При контрольном исследовании спермограммы у больных варикоцеле с исходно патологическими показателями эякулята, было отмечено, что в группе пациентов с варикоцеле, которым проведено адьювантное лечение антиоксидантными препаратами, ухудшения показателей спермограммы не зарегистрировано ни у кого из пациентов, а изменение их в сторону улучшения имело место в 76,7% случаев. Наиболее значимые изменения можно было наблюдать спустя полгода после проведенной операции с последующей адьювантной терапией. Более заметные изменения претерпели показатели, характеризующие подвижность сперматозоидов. При этом статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился процент нормально подвижных сперматозоидов, снизился процент сперматозоидов со слабой подвижностью и процент неподвижных сперматозоидов.

Статистически значимое улучшение показателей эякулята отмечено практически у всех пациентов, которым проводили трехмесячное лечение антиоксидантами в качестве неoadьювантной терапии перед оперативным лечением и адьювантного лечения после операции. Однако, через полгода после оперативного лечения, изменения параметров эякулята этих пациентов мало отличались от изменений параметров эякулята пациентов после оперативного лечения варикоцеле с адьювантной антиоксидантной терапией. В то же время, у пациентов (21 человек), которым проводилась только антиоксидантная терапия в течение шести месяцев, во всех случаях отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение подвижности сперматозоидов, которое сохранялось в течение полугода и превосходило эти изменения в группе пациентов с адьювантной терапией ($p < 0,05$).

Оценка результатов лечения мужского бесплодия на основе частоты наступления беременностей и родов в семьях пациентов, в зависимости от проводимой терапии, свидетельствует о лучших результатах консервативной

терапии антиоксидантами. В этом случае в трехлетний срок наблюдений у жен этих пациентов рождение здоровых детей отмечено в 52,38% случаев (против 12,3% у пациентов после операции Иванисевича и 29,41% у пациентов с адьювантной антиоксидантной терапией).

Полученные результаты позволяют сделать заключение об отсутствии необходимости оперативного пособия при варикоцеле с целью лечения мужского бесплодия, поскольку сама операция может негативно сказываться на состоянии сперматогенеза, а консервативная антиоксидантная терапия приводит к лучшим результатам лечения бесплодия, чем выполненная операция или комбинация ее с антиоксидантной терапией.

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что варикозное расширение вен семенного канатика не является определяющим фактором нарушения сперматогенеза и не является абсолютным показанием к оперативному лечению в качестве профилактики нарушений сперматогенеза, Всё вышеперечисленное не позволяют отнести оперативное лечение варикоцеле к патогенетически обоснованным видам лечения мужского бесплодия, а наличие угнетения сперматогенеза после операции с изначально нормальными показателями эякулята, ставят под сомнение целесообразность ее выполнения у пациентов с нормальной спермограммой.

Выводы.

1. Варикозное расширение вен семенного канатика при первом гемодинамическом типе варикоцеле является отражением компенсаторного механизма, нивелирующего венозную гипертензию в почечной вене, а окклюзия яичковой вены при варикоцеле сопровождается нарушением венозной почечной гемодинамики и ишемией почечной паренхимы уже через сутки после операции с увеличением биологических маркеров острого повреждения почек в крови и моче в 2 раза, а в 29,5% случаев проявляется гематурией и альбуминурией.

2. Признаки нарушенного венозного кровотока в левой почечной вене в виде увеличения ее диаметра и снижения линейной скорости кровотока после окклюзии яичковой вены при варикоцеле определяются уже на вторые сутки и сохраняются до 90 дней, а в 22,95% эти нарушения гемодинамики сохраняются на более длительный срок.
3. У 51,24% пациентов с оперированным варикоцеле в последующем выявляется гипертоническая болезнь, что более чем в три раза чаще, чем у пациентов с варикоцеле, не подвергавшихся оперативному лечению (13,23%), а частота ренальной гипертензии выявляется в 7,84% случаев. Кроме того, структурные изменения паренхимы почек при ультразвуковом исследовании выявляются у 70,66% пациентов, оперированных по поводу варикоцеле, причем в 5,68% в виде вторичного сморщивания почки.
4. Оперативное лечение варикоцеле у фертильных пациентов сопровождается значимым ($<0,05$) ухудшением показателей эякулята в 21,5 % случаев в виде снижения концентрации и подвижности сперматозоидов. У пациентов с нарушением фертильности оперативное лечение по поводу варикоцеле сопровождается улучшением показателей спермограммы в половине случаев (51,3%), у 25,1% пациентов отмечается ухудшение параметров спермы, а в 23,6% случаев изменений показателей спермограммы не происходит.
5. Дополнение операции Иванисевича артериализацией яичка со стороны варикоцеле у мужчин с нарушенной фертильностью сопровождается более высокой (72,3%) частотой улучшения и отсутствием ухудшения показателей спермограммы по сравнению с пациентами, которым выполнена только операция Иванисевича, в то же время частота беременностей и рождения детей в группах, в зависимости от характера проведенной операции, остается примерно одинаковой (26,15% против 25,00%).

6. Длительное наблюдение (на протяжении 5-15 лет) за 66 фертильными пациентами с варикоцеле без оперативного лечения позволило сделать заключение о незначительности отрицательной динамики со стороны показателей спермограммы, поскольку прогрессивное ухудшение показателей спермограммы у больных варикоцеле без операции на протяжении более 5 лет отмечено у только 10,6% человек, в то время как в группе оперированных (71 человек), эти нарушения выявлены у 23,9% пациентов. Кроме того, у не оперированных пациентов отмечена более высокая (в три раза) частота рождения детей за весь период наблюдения по сравнению с пациентами группы оперированных больных (90,1% против 28,6%).
7. Лечение, направленное на нормализацию функции антиоксидантной системы в эякуляте пациентов с варикоцеле в виде адьювантного назначения антиоксидантных препаратов приводит к улучшению показателей спермограммы в 76,7% случаев, в то же время, у пациентов, которым проводилась только антиоксидантная терапия в течение шести месяцев, статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение подвижности сперматозоидов, которое сохраняется в течение полугода и превосходит эти изменения в группе пациентов с адьювантной терапией, отмечается во всех случаях. Частота наступления беременностей и родов в семьях пациентов, получавших только консервативное антиоксидантное лечение при трехлетнем сроке наблюдений, отмечается в 52,38% случаев, против 12,3% у пациентов после операции Иванисевича и 29,41% у пациентов с адьювантной антиоксидантной терапией.

Практические рекомендации.

1. Больным с варикоцеле в послеоперационном периоде необходим динамический контроль анализов мочи на содержание эритроцитов и белка.

2. Пациентам с варикоцеле при фертильных показателях эякулята оперативное лечение не показано.
3. В случае принятия пациентом решения об оперативном лечении варикоцеле, методом выбора является операция с артериализацией яичка.
4. Оперативное лечение варикоцеле при бесплодии обязательно должно быть дополнено адьювантной антиоксидантной терапией.
5. Длительная антиоксидантная терапия бесплодия при варикоцеле более эффективна, чем оперативное лечение с адьювантной антиоксидантной терапией.

Список сокращений и условных обозначений.

ВБА	верхняя брыжеечная артерия
ИС	индекс резистентности
КА	капсулярные (кремастерные) артерии
КДС	конечная диастолическая скорость
ЛПВ	левая почечная вена
мкм	микрометр
мл	миллилитр
млн	миллион
МРТ	магнитно – резонансная томография
ОПП	острое почечное повреждение
ПСС	пиковая систолическая скорость
сек	секунда
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
см	сантиметр
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦА	центропетальные (центральные) артерии
ЦДК	цветное доплеровское картирование

Список использованной литературы.

1. Абдуллаев, Э.Г. Лапароскопический метод лечения варикоцеле / Э.Г. Абдуллаев, В.В. Феденко, Г.В. Ходос [и др.]. // Эндоскопическая хирургия. - 2003. - №5. - С. 61-62.
2. Абоян, И.А. Лапароскопическое лечение варикозного расширения вен яичка / И.А. Абоян, С.В. Павлов, С.В. Грачев [и др.]. // Андрология и генитальная хирургия. - 2000. - №1. - С. 44.
3. Акопян, А.С. Новый метод определения притока артериальной крови к яичкам, состояния артериального кровотока в паренхиме яичек. Патент 240195. РФ МКИ А 61В 8/00 / А.С. Акопян, М.В. Корякин, А.Р. Зубарев, В.Э. Станкевич // Открытия. Изобретения. - 1999. - №47. – С. 27.
4. Александрова, Л.М. Репродуктивная функция мужчин при варикоцеле: роль иммунного фактора: автореферат дис. ...канд. медицинских наук: 14.01.23 / Александрова Лиля Михайловна. - М., 2012. - 23 с.
5. Алексеенко, С.Н. Позиционные изменения магистрального кровотока левой почки у мужчин с варикоцеле и бесплодием / С.Н. Алексеенко, В.Л. Медведев, А.С. Татевосян [и др.]. // Урология. - 2014. - №1. - С. 28-32.
6. Алхасов, Г.М. Двустороннее варикоцеле. Эпидемиология и диагностика: автореф. дис. ...канд. мед. Наук: 14.00.40 / Алхасов Гасан Магомедсаидович. - Москва, 2004. - 19 с.
7. Ананьин, Б.А. Лапароскопическая коррекция венозного кровотока при варикоцеле: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27 / Ананьин, Борис Александрович. - Рязань, 2005. – 22 с.
8. Андреев, Ю.Г. Высокая перевязка яичковой вены из мини-доступа при лечении варикоцеле / Ю.Г. Андреев, А.Н. Волков, Р.Ю. Андреев // Журнал «Здравоохранение Чувашии». - 2010. - №1. - С. 11-12
9. Арбулиев, К.М. Выбор метода хирургического лечения варикоцеле и роль изменения почечных и яичковых вен / К.М. Арбулиев, Н.М. Арбулиев, М.Г. Гусниев, Магомедов [и др.]. // Мат. XVIII Российского

общества урологов и российско-китайского форума по урологии 8-10 ноября 2018г. - Екатеринбург. - С. 264.

10. Арбулиев, М.Г. О патогенезе варикоцеле у детей / М.Г. Арбулиев // Урология и нефрология – 1968. - №1. - С. 41-44.

11. Артифексов, С.Б. Варикоцеле и инфертильность / С.Б. Артифексов, А.А. Артифексова, Т.Е. Потемина // Проблемы репродукции. - 2001. - том7. №6. - С. 47-53.

12. Артифексов, С.Б. Влияние циркуляторной гипоксии при варикоцеле на мужскую фертильность / С.Б. Артифексов, А.А. Артифексова, Т.Е. Потемина // Материалы III межд. конф. "Гипоксия в медицине". - М., 1998. - 27 с.

13. Артифексов, С.Б. Особенности морфофункциональных характеристик половых клеток у больных варикоцеле / С.Б. Артифексов, А.А. Одинцов, А.А. Артифексова // Пробл. Репродукции. - 1998. - №4. - С. 19-22.

14. Артифексов, С.Б. Патогенез сосудистых форм мужской инфертильности: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Артифексов Сергей Борисович. - Челябинск, 1992. - 37 с.

15. Арутюнов, Г.П. Микроальбуминурия и пути ее медикаментозной коррекции / Г.П. Арутюнов, Т.К. Чернявская, Т.И. Лукичева [и др.]. // Клиническая фармакология и терапия. - 1999. - №3. - С. 23–28.

16. Аскерханов, Р.П. Вопросы этиологии и патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей / Р.П. Аскерханов // Флебология. – 2010. – № 4. – С. 45– 47.

17. Афоко, А.А. Сравнительный анализ активного наблюдения и субингвинальной микрохирургии варикоцеле у подростков: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27 / Афоко Акисибадек Алекз. - М., 2009. - 23 с.

18. Ахвледиани Н.Д., Рева И.А., Чернушенко А.С., Берников А.Н., Пушкарь Д.Ю. Варикоцеле: роль в развитии мужского бесплодия и методики хирургического лечения Урология. - 2020. - №4. - С. 111-117

19. Ахунзянов, А.А. Диагностика и лечение венозной почечной гипертензии у детей и подростков / А.А. Ахунзянов, И.Н. Нурмеев // Клиническая нефрология. - 2010. - №1. - С. 57—9.
20. Бавильский, В.Ф. Нарушение сперматогенеза у больных варикоцеле до и после операции / В.Ф. Бавильский, А.В. Суворов, А.М. Кандалов [и др.]. // Андрология и генитальная хирургия. - 2000. - №1. - С. 42-43.
21. Белоусов, С.С. Распространенность и лечение артериальной гипертензии в организованной мужской популяции г. Перми / С.С. Белоусов, А.Д. Голубев, А.Ф. Назардинов, Р.Б. Хасанова; под ред. А.А. Обуховой // Проблемы артериальной гипертензии: Респ. сб. научн. тр. - Горький. - 1982. - С. 31-33.
22. Бердников, М.А. Варикоцеле: современная проблема / М.А. Бердников, Н.В. Антипов // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2016. - №3. - С. 42-50.
23. Битеев, В.Х. Лапароскопическое лечение варикоцеле: достоинства, недостатки и перспективы метода / В.Х. Битеев, П.В. Мазин, В.Г. Андреев // Вятский медицинский вестник. - 2001. - №1. - С. 5-8.
24. Божедомов, В. А. Влияние биологически активной добавки «АндроДоз» ® на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астено- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования / В.А. Божедомов, А.А. Камалов, Г.Е. Божедомова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. - 2019. - Том20. - №1. - с. 108–119.
25. Божедомов, В.А. Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию / В.А. Божедомов, О.Б. Лоран, М.А. Николаева, Г.Т. Сухих // Андрология и генитальная хирургия. - 2000. - №2. - С. 25-33.

26. Божедомов, В.А. Эпидемиология и причины аутоиммунного мужского бесплодия / В.А. Божедомов, О.В. Теодорович // Урология. - 2005. - №1. - с. 35-43.

27. Божедомов, В.А. Патогенез снижения фертильности при аутоиммунных реакциях против сперматозоидов / В.А. Божедомов, М.А. Николаева, И.В. Ушакова [и др.]. // Акушерство и гинекология. - 2012. - Т.8. - №2. - С. 64–69.

28. Божедомов, В.А., Шомаруфов А.Б., Божедомова Г.Е., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Камалов А.А. Варикоцеле и репродуктивная функция: эпидемиология и риск развития бесплодия (данные обследования 3908 мужчин). Урология. 2021; 3:122–128 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.3.122-128>

29. Божедомов В.А., Шомаруфов А.Б., Божедомова Г.Е., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Сорокин Н.И., Камалов А.А. Варикоцеле и репродуктивная функция: возможности коррекции патозооспермии (данные проспективного сравнительного исследования). Урология. 2021; 2:62–68 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.2.62-68>

30. Бокерия, Л.А. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии / Л.А. Бокерия [и др.]; под ред. Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовского. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. – 486 с.

31. Боков, А.И. Эффективность микрохирургической варикоцелэктомии при мужском бесплодии с последующей стимуляцией сперматогенеза / А.И. Боков, П. С. Кызласов, А. Н. Абдулхамидов // Материалы 1-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «Актуальные вопросы урологии». - Урологические ведомости. - 2015. - Том 5. - №1. - с. 38.

32. Бритов, А.Н. Программа борьбы с артериальной гипертензией на промышленных предприятиях / А.Н. Бритов, А.А. Обухова, К.В. Марков; [под ред. А.А. Обуховой]. // Проблемы артериальной гипертензии: респ. сб. научн. тр. - Горький. - 1982. - С. 6-20.

33. Брюховецкий, А.Г. Некоторые особенности клинического течения гипертонической болезни у лиц среднего и старшего возраста / А.Г. Брюховецкий, Д.М. Киселев // Военно-мед. Журнал. - 1986. - №7. - С. 30-32.
34. Буров, В.Н. Эффективность хирургической коррекции варикоцеле при нарушении фертильности мужчин / В.Н. Буров, Г.В. Тер-Аванесов, В.Г. Горюнов // Акушерство и гинекология. - 1997. - №3. - С. 33-36.
35. Ворник, Б.М. Клиническая, лабораторная и морфологическая характеристика экскреторное - токсической формы бесплодия у мужчин: автореф. дис. ...канд. мед. Наук: 14.00.40, 14.00.15 / Ворник Борис Михайлович. - Киев, 1987. - 23 с.
36. Воронцов, Ю.П. Эндovasкулярное окклюзирование внутренней семенной вены при варикоцеле у детей и подростков / Ю.П. Воронцов, Ю.А. Водолазов // Клиническая хирургия. - 1985. - С. 37-38.
37. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Современный подход к терапии мужского бесплодия у больных с варикоцеле. Терапевтический архив 2012;84(10):56–61.
38. Гамидов, С.И. Адыювантная антиоксидантная терапия у больных бесплодием при варикоцеле / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова и [др.] // Урология. - 2017. - №2. - с. 64-72.
39. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В., А.Ю. Попова, А.Ю. Королев, Р.И. Овчинников, Н.Г. Гасанов Место медикаментозной терапии в лечении мужчин с варикоцеле Урология. 2018, 5:114–121.
40. Гарбузов, Р.В. Артериовенозные конфликты и варикоцеле у подростков / Р.В. Гарбузов, Ю.А. Поляев, А.В. Петрушин // Диагностическая и интервенционная радиология. - Т.4. - 2010. - №3. - С. 31–36.
41. Гарипов, Р.М. Эмболизация внутренних семенных вен при варикоцеле, осложненном репродуктивными дисфункциями: современный взгляд на проблему / Р.М. Гарипов, О.В. Галимов, В.Ш. Ишметов [и др.]. // Казанский медицинский журнал. - 2008. - Т.89. - №3. - С. 270-273.

42. Геворкян, А.Р. Результаты хирургического лечения варикоцеле в отделении урологии ГБУЗ «Городская поликлиника № 195» (филиал № 2) / А.Р. Геворкян, А.Ю. Авакян, М.Д. Павлюк, И.С. Пинчук // Андрология и генитальная хирургия. -2014. - №4. - С. 41-43.

43. Годлевский, Д.Н. Сперматогенная функция гонад при варикоцеле у детей и подростков / Д.Н. Годлевский, В.Т. Кондаков, М.И. Пыков [и др.]. // Тез. 1 Конгресса профессиональной ассоциации андрологов России. - М., 2001. - С. 96.

44. Годлевский, Д.Н. Функциональные результаты хирургического лечения варикоцеле у детей и подростков. Тезисы 1 Конгресса профессиональной ассоциации андрологов России / Д.Н. Годлевский, В.Т. Кондаков. - М., 2001. - 95 с.

45. Голицын, А.В. Выбор метода хирургической коррекции варикоцеле с учетом особенностей венозной гемодинамики: автор. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27 / Голицын Андрей Валерьевич: Наук. - Москва, 2006. - 24 с.

46. Горев, Н.Н. Возраст, гипертензия и атеросклероз / Горев Н.Н., Л.Н. Черкасский - М.,1988. - 176 с.

47. Грицуляк, Б.В. Влияние варикоцеле на сперматогенез и интерстициальные эндокриноциты / Б.В. Грицуляк, Н.П. Збиран // Морфология. - Киев. - 1984. - №9. - С. 71-73.

48. Громенко, Д.С. Роль активных форм кислорода в формировании мужской инфертильности / Д.С. Громенко, Ш.Н. Галимов, Д.В. Шемагонов, Р.Р. Фархутдинов // Казан. мед. журн. – 2007. – №4. – с. 23-24.

49. Дан, В.Н. Возможности реконструктивной сосудистой хирургии в лечении вторичных форм варикоцеле / В.Н. Дан, Г.И. Кунцевич, С.Н. Страхов, С.В. Сапелкин // Тезисы докладов и сообщений 6-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, НЦССХ им. А.Н. Бакулева. - 2000. - с. 117.

50. Дан, В.Н. Роль дуплексного сканирования и рентгеноконтрастной флебографии в диагностике и определении тактики лечения больных с варикоцеле / В.Н. Дан, Г.И. Кунцевич, С.Н. Страхов [и др.]. // Ультразвуковая диагностика. - 2000. - №3. - С. 84–90.
51. Евдокимов, В.В. Нехирургические аспекты варикоцеле / В.В. Евдокимов, Н.Н. Владимирова // Андрология, репродукция и сексуальные расстройства. - 1993. - Том2. - №4. - С. 16-19.
52. Егоров, В.Б. Амбулаторная диагностика рецидива хирургического лечения варикоцеле: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.27 // Егоров Вадим Борисович. - Рязань, 2004. - 25 с.
53. Елисеева, Л.Н. Способ оценки состояния венозного оттока по магистральным венам почек у лиц с нормальным уровнем артериального давления / Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова, А.Г. Тонян [и др.]. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. -№1(106). - С. 28-32.
54. Ерохин, А.П. Варикоцеле как причина бесплодия / А.П. Ерохин // Андрология и генитальная хирургия. - 2001. - №2. - С. 90.
55. Жиборев, Б.Н. О диагностике и лечебной тактике при варикоцеле / Жиборев Б.Н. // Андрология и генитальная хирургия. - 2000. - №1. - С. 39.
56. Жуков, О.Б. Регионарная почечная венная гипертензия и левостороннее варикоцеле / О.Б. Жуков, А.В. Верзин, П.Л. Пеньков //Андрология и генитальная хирургия. - 2013. - №3. - С. 29-37.
57. Закаидзе, С. И. Лечебно-диагностическая программа ведения детей и подростков с варикоцеле: автореф. дис. ...канд. медиц. наук: 14.01.19 / Закаидзе София Ильинична. - Ростов-на-Дону, 2012. - 19 с.
58. Замятнин С.А., Гончар И.С., Шмидт А.А. Варикоцеле и его влияние на фертильность // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 2. С. 105–111. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved34863>
59. Захарова, Е.В. Практические клинические рекомендации KDIGO 2012 по Острому Почечному Повреждению / Е.В. Захарова [и др.]; под ред.

Е.В. Захаровой (Kidney International supplements Volume 2/issue 1/March 2012<http://www.kidney-international.org>).

60. Згонник, Ю.М. Особенности диагностики и лечения рецидивов варикоцеле: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Згонник Юрий Михайлович. - Киев, 1986. - 25 с.

61. Зубарев, А.В. Диагностический ультразвук / А.В. Зубарев, В.Е. Гажонова // Уронефрология. - М., 2002. - 248 с.

62. Исаков, Ю.Ф. К проблеме варикоцеле у детей / Ю.Ф. Исаков, А.П. Ерохин, В.И. Гераськин, Ю.П. Воронцов // Урология и нефрология. - 1977. - №5. - С. 51-55.

63. Ишметов, В.Ш. Опыт рентгенохирургического лечения варикоцеле у подростков и мужчин / В.Ш. Ишметов, Р.М. Гарипов, Н.Г. Гатауллин [и др.] // Научно-практический медицинский журнал «Здравоохранение Башкортостана». Специальный выпуск. - 2005. - №3. - С. 280-281.

64. Ишметов, В.Ш. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение больных с варикоцеле: автореф. дис. ...доктора мед. наук: 14.01.13 / Ишметов Владимир Шамильевич. - Н.Новгород, 2010. - 46 с.

65. Каган, С.А. Патология сперматогенеза. - Л.: Медицина, 1969. - 216 с.

66. Кадыров, З.А. Варикоцеле / З.А. Кадыров. - М., 2006. - 269 с.

67. Камалов, А.А. Изменения уровня иммуноглобулинов (антиспермальных антител классов А и G) у пациентов с infertility на фоне терапии просперматогенным биостимулятором / А.А. Камалов, Д.А. Охоботов // Медицинский совет. - 2017. - №13. - с. 144-149.

68. Камалов, А.А. Эмпирические подходы к лечению мужского бесплодия / А.А. Камалов, М.Е. Чалый, М.В. Епифанова // Эффективная фармакотерапия. - 2015. - №27. - с. 22–24.

69. Каплунова, О.А. Вариантная анатомия почечных артерий и вен / О.А. Каплунова // Медицинский вестник Юга России. - 2012. - №3. - С.33-37.

70. Капто, А.А. Диагностика и оперативное лечение бесплодия при субклиническом варикоцеле: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.23 / Александр Александрович Капто. - М., 1994. - 21 с.

71. Капто, А.А. Клинические аспекты сосудистой анатомии у пациентов с варикоцеле (лекция) / А.А. Капто // Экспериментальная и клиническая урология. - 2016. - №2. - С. 70-79.

72. Капто, А.А. Симптоматическое варикоцеле, обусловленное локальным нарушением венозной гемодинамики / А.А. Капто, М.Ю. Габлия // В Материалах 9 Дорожной научно-практической конференции врачей учреждения здравоохранения Московской железной дороги. Москва. - 2008. - С. 98-99.

73. Квятковский, Е.А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Е.А. Квятковский, Т.А. Квятковская. - Днепропетровск: Новая идеология, 2005. - 318 с.

74. Ким, В.В. О причинах рецидива варикоцеле после операции Иванисевича / В.В. Ким // Урология и нефрология. - 1989. - №3. - С. 66-68.

75. Кириенко, А.И. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин и мужчин: данные проспективного обсервационного исследования СПЕКТР / А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, С.М. Юмин, Е.И. Селиверстов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Том 18. - №3. – С. 64– 67.

76. Кириенко, А.И. Хирургическое лечение варикозной болезни малого таза. / А.И. Кириенко, В.И. Прокубовский, В.Ю. Богачев // Материалы 3-й конф. ассоц. флебологов России. - Ростов-на-Дону. - 2001. - С. 150–152.

77. Кириленко, Е.А. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему / Е.А. Кириленко, В.Ф. Оношко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2017. - Том 2. - №2(114). - с. 102-108.

78. Кириллов, Ю.Б. Метод хирургического лечения варикоцеле у подростков / Ю.Б. Кириллов, А.Н. Стрелков, В.А. Лобанов // Социальные и

медицинские проблемы здоровья подростков: Сб. научн. тр. Рязань, 2002. - №2. - С. 153-156.

79. Кириченко, С.В. Диагностика и лечение нарушений сперматогенеза у детей и подростков, оперированных по поводу варикоцеле, осложненного оппортунистическими инфекциями (клиническое исследование): автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.35, 14.00.16 / Кириченко Сергей Викторович. - Омск, 2005. -19с.

80. Кирпатовский, И.Д. Очерки по хирургической андрологии / И.Д. Кирпатовский. - М: Ун-т дружбы народов, 1989. – 128 с.

81. Кит, О.И. Динамика маркеров острого повреждения почек при использовании эпидуральной блокады во время резекции в условиях тепловой ишемии / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко [и др.]. // Онкоурология. - 2017. – Т.13. - №4. - С. 25-32.

82. Кит, О.И. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади [и др.]. // Онкоурология. - 2015. - Т.11. - №3. - С. 34-39. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>.

83. Ковров, И.В. Анатомо-типологические подходы к диагностике и выбору метода оперативного лечения больных варикоцеле / И.В. Ковров // Бюллетень СО РАМН. - Т.30. - № 2. - 2010. - С. 114-117.

84. Коган, М.И. Варикоцеле: противоречия проблемы / М.И. Коган, А.А. Афоко, Д. Тампуори [и др.]. // Урология. - 2009. - №6. - С. 66-72.

85. Кондрат, П.С. Варикоцеле как причина субфертильности; методы его лечения: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.40 / П.С. Кондрат. - Киев, 1980. - 26 с.

86. Кондрашов, А.В. Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения варикоцеле: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.27 / Кондрашев Андрей Викторович. - Уфа, 2006. - 111 с.

87. Константинов, В.В. Сравнительная характеристика распространенности факторов риска и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин 20-69 лет (Эпидемиологическое исследование) / В.В. Константинов, Г.С. Жуковский, О.С. Константинова [и др.]. // Кардиология. - 1989. – Т.29. - №9. - С. 38-43.
88. Константинова, Г.Д. Флебология / Г.Д. Константинова, А.Р. Зубарев, Е.Г. Градусов. – М.: Видар, 2000. – С. 36– 51.
89. Кореньков, Д. Г. Влияние препарата БЕСТФертил на репродуктивную функцию у мужчин с идиопатическим бесплодием / Д.Г. Кореньков, А.Л. Павлов, Э.Д. Казимзаде // Андрология и генитальная хирургия. - 2018. - Т.19. -№4. - с. 54–59.
90. Корякин, М.В. Варикоцеле и бесплодие / М.В. Корякин // Урология и нефрология. - 1988. - №4. - С. 60-67.
91. Корякин, М.В. Варикоцеле у пожилых мужчин: частота встречаемости, последствия, риск развития доброкачественной гиперплазии простаты / М.В. Корякин, А.Р. Зубарев, А.С. Акопян // Андрология и генитальная хирургия. - 2001. - №3. - С. 85-86.
92. Крупин, В.Н. Аутоиммунные механизмы мужской субфертильности после эпидемического паротита [Рукопись деп. Во ВНИИМИ МЗ СССР №15769-88] / Крупин Валентин Николаевич. – Горький, МРЖ, 1988., раздел 19- №11. - С. 27.
93. Крупин, В.Н. Патогенетические аспекты мужской субфертильности при эпидемическом паротите: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27 / Крупин Валентин Николаевич. - М., 1989. - 21 с.
94. Крупин, В.Н. Патогенетическое лечение бесплодия при варикоцеле / В.Н. Крупин, М.В. Мамонов // Сб. статей 5 конгресса «Мужское здоровье» 17-19 июня 2009г. - Кисловодск, 2009. - С. 436.
95. Крупин, В.Н. Почечная артериальная гипертензия / В.Н. Крупин, А.Н. Белова // Нейроурология: рук-во для врачей. - М.: Антидор, 2005. - 464 с.

96. Крупин, В.Н. Улучшение артериальной гемодинамики при лечении варикоцеле / В.Н. Крупин, М.В. Мамонов // Актуальные проблемы диагностики и лечения урологических заболеваний у взрослых и детей. - Материалы пленума Правления Российского общества урологов. - Тюмень 24-27 мая 2005. - М., 2005. - с. 509.
97. Крупин, В.Н. Усиление артериальной гемодинамики у больных варикоцеле с бесплодием / В.Н. Крупин, М.В. Мамонов, А.А. Артифексова // СТМ. - 2013. - Т. 5. - № 3. - с. 93-99.
98. Кудрявцев, Ю.М., Пащенко В.М. К вопросу о стимуляции интратестикулярного кровотока в лечении мужской инфертильности / Ю.М. Кудрявцев, В.М. Пащенко // Материалы научных трудов VII международного конгресса урологов. – Харьков. - 1999. - С. 326–331.
99. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – Т.1. - № 38. – с. 2-7.
100. Кухаркин, С.А. Опыт применения микрохирургического лигирования системы внутренней тестикулярной вены у пациентов со снижением фертильности / С.А. Кухаркин, П.А. Щеплев, В.Э. Таневский // Андрология и генитальная хирургия. - 2000. - №1. - С.45.
101. Лаане, Э.Я. Распространенность ишемической болезни сердца и факторов риска среди руководящих кадров сельского хозяйства Эстонской ССР / Э.Я. Лаане, К.К. Сакс // Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца: тез. докл. всесоюзного симпозиума. - Томск, 1989. - Часть1. - С. 81-82.
102. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. - М.: Реальное время, 2003. - 336 с.
103. Лифшиц, В.М. Медицинские лабораторные анализы / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. - М.: Триада - X, 2011. - 184 с.

104. Логинов, О.Е. Дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению варикоцеле: дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.44 / Логинов Олег Евгеньевич. - Нижний Новгород, 2007. - 132 с.
105. Лопаткин, Н.А. О механизмах почечной венной гипертензии / Н.А. Лопаткин, А.В. Морозов // Урология и нефрология. - 1974. - № 2. - С. 14 – 19.
106. Лопаткин, Н.А. Стеноз почечной вены / Н.А. Лопаткин, А.В. Морозов, Л.Н. Житникова. - Москва: Медицина, 1984. - 140 с.
107. Мазо, Е.Б. Диагностическое значение количественного кариологического анализа незрелых половых клеток эякулята у больных варикоцеле / Е.Б. Мазо, К.А. Тирси, Д.Г. Дмитриев [и др.]. // Андрология и генитальная хирургия. - 2001. - №1. - С. 95-97.
108. Мазо, Е.Б. Роль функциональной взаимосвязи надпочечников и яичек в патогенезе бесплодия у больных с левосторонним варикоцеле / Е.Б. Мазо, М.В. Корякин, Л.П. Евсеев, А.С. Акопян // Урол. и нефрол. - 1990. - № 2 - С. 93-119.
109. Мазырко, А.В. Лапароскопическое устранение варикоцеле / А.В. Мазырко, Е.А. Маркова, Т.А. Кузнецова, Б.А. Неймарк // Андрология и генитальная хирургия. - 2000. - №1. - С. 43-44.
110. Майкл, Т. МакДермотт. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. В.И. Кандрор / Т. МакДермотт Майкл. - М: БИНОМ, 1998. - С. 416.
111. Мамонов, М. В. Оптимизация гемодинамики яичка при варикоцеле / М. В. Мамонов, В.Н. Крупин // Здоровоохранение Башкортостана. Спец. вып. — 2005. - №3. - С. 173.
112. Мамонов, М.В. Лечение бесплодия при варикоцеле / М.В. Мамонов, В.Н. Крупин, С.Б. Артифексов // Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии. - Н. Новгород, 2004. - №2. - С. 204-206.
113. Маркова, Е.В. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека / Е.В. Маркова, А.С. Замай // Проблемы репродукции. - 2006. - №4. - С. 42–50.

114. Матар, А.А. Изменения гемодинамики левой почечной вены и реакция почек при хирургическом лечении варикоцеле: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.35 / Матар Ассад Ахмат. - М., 2002. - 121 с.
115. Махин, Ю.Ю. Ангиомикрохирургическое лечение варикоцеле у детей и подростков: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.01.19 / Махин Юрий Юрьевич. - Санкт-Петербург, 2013. - 158 с.
116. Медведев, В.Л. Особенности магистрального венозного кровотока почки у мужчин с варикоцеле / В.Л. Медведев, А.С. Татевосян, А.Г. Тонян, О.И. Ждамарова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. – №7(142). - С. 34-37.
117. Медведев, Ю.А. Изменения в семенниках крыс при кислородном голодании / Ю.А. Медведев, Ж.Г. Турганбаев // Архив патологии. - 1973. - Т.35. - №7. - С. 56-60.
118. Международная классификация болезней десятого пересмотра, обновленная версия 4, 2015 года (коды по МКБ 10 онлайн, ICD-10 code online), cache - 05.01.2021 8:49:33
119. Милку, Штефан-М. Терапия эндокринных заболеваний / Штефан-М. Милку. - Бухарест: Меридианы, 1962. - Т.2. - 752 с.
120. Могила, С.М. Пределы и последствия адаптации почек к затрудненному венозному оттоку / С.М. Могила // Урология и нефрология. - 1980. - №1. - С. 27—32.
121. Мозжухин, В.Б. Мужская половая система при местных расстройствах кровообращения: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — JL, 1986. - 19 с.
122. Морозов, А.В. Венозный застой в почке и системное артериальное давление / А.В. Морозов, О.А. Налетова, И.М. Сапелкина // Урология и нефрология. – 1977. - № 6. - С. 5–9.

123. Наумов, Н.П. Роль антиоксидантов в профилактике мужского бесплодия / Н.П. Наумов, П.А. Щеплев, В.В. Полозов // Андрология и генитальная хирургия. - 2019. - Том 20. - №1. - с. 22–29.

124. Нашивочникова, Н.А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака / Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин, С.А. Селиванова // Урология. - 2015. - №3. - с. 71-74.

125. Неверко, И.А. Дифференцированное хирургическое лечение варикоцеле с использованием современных методов диагностики: автореферат дисс. ...кандидата медицинских наук: 14.00.27 / Неверко Игорь Анатольевич. - Воронеж, 2005. - 24 с.

126. Неймарк, А. И. Применение препарата АндроДоз у мужчин с нарушением фертильности / А.И. Неймарк, И.И. Клепикова, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев // Андрология и генитальная хирургия. - 2013. - №4. - с. 49-52.

127. Новиков, А.И. Новый взгляд на коррекцию оксидативного стресса в семенной плазме у мужчин с патоспермией в инфертильном браке / А.И. Новиков, В.Н. Фесенко, Д.Г. Кореньков [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2016. – № 4 (3). – с. 11–17.

128. Новиков, Б.Н. Варикозная болезнь нижних конечностей и беременность / Б.Н. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19. - №1. – С. 18– 21.

129. Нурмеев, И.Н. Диагностика и хирургическое лечение левосторонних хронических окклюзирующих поражений почечных и подвздошных вен у подростков / И.Н. Нурмеев, Л.Ф. Рашитов // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - №3. - С. 38—42.

130. Овчинников, Р.И. Антиоксидантная терапия – ключ к лечению идиопатического мужского бесплодия / Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова А.Ю., С.И. Гамидов, А.В. Квасов // Медицинский совет. - 2017. - №20 - с. 177-181.

131. Ольхова, Е.Б. Аорто-мезентереальная компрессия левой почечной вены у детей после спленоренального шунтирования / Е.Б. Ольхова / Эхография, 2002. Available at: <http://www.rusmedserv.com/raydiag/zab/zab3st.html>;
132. Осадчук, Л.В. Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин/ Л.В. Осадчук, А.В. Попова, Н.А. Ворошилова // Экспериментальная и клиническая урология. - 2014. - №2. - С. 77-80.
133. Осипов, И.Б. Рентгенангиохирургическое лечение варикоцеле / И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев, М.И. Комиссаров [и др.] // Урологические ведомости. - 2015. - Т.5. - № 1. - С.70-71.
134. Павлов, В.Н. Биомаркеры повреждения почек при контактной уретеролитотрипсии / В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, И.Г. Ракипов [и др.]. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т.10. – № 3. – С. 108–111.
135. Павлов, В.Н. Сравнительный анализ антиоксидантных эффектов коэнзима Q и L-карнитина у мужчин с идиопатической патоспермией / В.Н. Павлов, Э.Ф. Галимова, В.А. Катаев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - Том 8. - №6. - 2013. - С. 161-163.
136. Перевезенцева, Ю.Б. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки / Ю.Б. Перевезенцева, Н.Н. Смирнова, И.В. Румянцева, А.П. Беляев // Нефрология. - 2003. - Т.7. - № 1. - С. 51–57.
137. Першуков, А.И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия: монография / А.И. Першуков. - Киев, 2002. - 256 с.
138. Петроченков, Е.В. История хирургии варикоцеле / Е.В. Петроченков, В.В. Ростовская // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - №8(4). - С. 88–96. DOI: 10.30946/2219–4061–2018–8–4–88–96
139. Пипченко, О.И. Ингивинальная микрохирургия варикоцеле: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.40 / Пипченко Олег Иванович. - Саратов, 2006. - 165 с.

140. Пичугова, С. В. Роль иммунологических, гормонально-метаболических, инфекционных и генетических факторов в развитии астенозооспермии у мужчин с бесплодием: автореферат дис. ...канд. медицинских наук: 14.03.09, 03.03.01 / Пичугова Светлана Владимировна. - Екатеринбург, 2014. – 24 с.

141. Повелица, Э. А. Послеоперационное применение комплекса «Сперотон» в комбинированном лечении олигоастеноспермии на фоне варикоцеле / Э.А. Повелица, В.Е. Леанович, Н.И. Доста [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. - 2020. - Том 21. - №2. с. 64-69.

142. Поляев, Ю.А. Ангиографическая диагностика патологии, сопутствующей внепеченочной портальной гипертензии у детей, и ее влияние на хирургическую тактику / Ю.А. Поляев, М.Н. Сухов, Р.В. Гарбузов [и др.]. // Детская больница. - 2010. - том.39. - №1. - С. 9—15.

143. Попова, А.Ю. Использование антиоксидантов в комбинированной терапии мужского бесплодия при воспалительных заболеваниях / А.Ю. Попова, С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. - 2015. - №35. - С. 34–38.

144. Преображенский, Д.В. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть вторая) / Д.В. Преображенский, А.В. Маревич, И.Е. Романова [и др.]. // Росс. Кардиол. Журнал. - 2000. - №4. - С. 78–85.

145. Прохорова, А.А. Влияние гипотермии на репродуктивную функцию (экспериментальное исследование): автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.16 / Прохорова Анна Алексеевна. Челябинск, 1982. - 19 с.

146. Прядко, С.И. Наш опыт хирургического лечения флебогипертензии в бассейне тестикулярных вен / С.И. Прядко, А.А. Малинин, С.Н. Страхов, С.Ю. Сергеев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2013. - Т.14. - №3. - С. 60.

147. Пугачев, А.Г. Варикоцеле у подростков: проблема мужской фертильности / А.Г. Пугачев, В.В. Евдокимов, С.В. Захариков, В.И. Ерасова // Экспериментальная и клиническая урология. - 2010. - №3. - С. 43-46.

148. Пыков, М.И. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей / М.И. Пыков, Н.А. Коровина, Ю.М. Скоков // Ультразвуковая диагностика. - 1999. - № 2. - С. 63–69.

149. Пыков, М.И. Ультразвуковая оценка результатов обструктивного хирургического лечения варикоцеле у детей и подростков [Текст]: научное издание / М.И. Пыков, В.Т. Кондаков, Д.Н. Годлевский [и др.] // Андрол. и генит. хирургия. - 2005. - №3. - С. 25-29.

150. Райцина, С.С. Индукция экспериментального аутоиммунного орхита у морских свинок после перевязки семявыносящих протоков / С.С. Райцина, А.И. Давыдова, Н.С. Гладкова // Арх. Патологии. - 1973. - Т.35. - №11. - С. 21.

151. Райцина, С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции/ С.С. Райцина - М., 1985. - 208 с.

152. Романенко, А. М. Изменения ультраструктуры гематотестикулярного барьера в патогенезе бесплодия / А. М. Романенко, И. Н. Малышкин // Врачебное дело. - 1996. - №7-9. - С. 131-136.

153. Руднева, С.А. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза / С.А. Руднева, Е.Е. Брагина, Е.А. Арифудин [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. - 2014. - №4. - с. 26-33.

154. Рыжаков, Ю.Д. Репродуктивная функция мужских половых желез при хроническом нарушении венозного кровотока (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.40/ Рыжаков Юрий Дмитриевич // Москва, 1987. -18 с.

155. Савельев, В.С. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей как общемедицинская проблема / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев и др. // Consilium medicum. – 2004. – Т.6. - №6. – С. 26.

156. Сантоцкий, Е.О. Влияние окклюзии нижней полой вены при ортотопической трансплантации печени без применения обходного вено-венозного шунтирования на раннюю послеоперационную функцию почек (предварительный анализ) / Е.О. Сантоцкий, А.Ф. Минов, Д.И. Юрлевич // Трансплантология. - 2009. - №1. - С. 108—13.

157. Сапелкин, С. В. Диагностика и хирургическая коррекция регионарной венозной почечной гипертензии у больных с варикоцеле: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.44, 14.00.19 / Сапелкин Сергей Викторович / Институт хирургии им. А. В. Вишневского РАМН. - Москва, 2001. - 24 с.

158. Сапелкин, С.В. Варикоцеле и регионарная венозная почечная гипертензия - современные представления об этиопатогенезе, выбор тактики лечения / С.В. Сапелкин, В.Н. Дан, И.Е. Тимина [и др.]. // Высокотехнологическая медицина. - 2019. - Т.6. - №2. - С. 14-23.

159. Свердлофф, Р. Нарушения половой функции у мужчин / Р. Свердлофф, Ш. Бхасин // Эндокринология. Под ред. Н. Лавин. - М.: «Практика», 1999. - С. 231-256

160. Светлов, В.В. Диагностика и лечение варикоцеле с использованием современных технологий: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.27 / Светлов Владислав Викторович. - Тверь, 2002. - 24 с.

161. Севергина, Л.О. Клинико-морфологические сопоставления изменений сосудов при варикоцеле / Л.О. Севергина, Э.С. Севергина, Л.М. Рапопорт [и др.]. // Андрол. и генит. хир. – 2011. - №3. – С. 38–41.

162. Сиднев, А.Х. Лапароскопическое лечение рецидива варикоцеле у детей: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.35 / Сиднев Александр Христофорович. - Москва, 2008. - 144 с.

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

164. Сизонов, В.В. Частота отцовства у мужчин, не оперированных по поводу варикоцеле в детском и подростковом возрасте / В.В. Сизонов, З.А. Сичинава, А.Ю. Кравцов, М.И. Коган // Урология. – 2019 - №5. – С.94–97.

165. Сизякин, Д.В. Патогенез бесплодия у мужчин при нарушениях кровообращения яичек. Диагностика и лечение: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27, 14.00.40 / Сизякин Дмитрий Владимирович. - Ростов-на-Дону, 2007. - 324 с.

166. Сизякин, Д.В. Функционально-морфологический анализ бесплодия при варикоцеле / Д.В. Сизякин, М.И. Коган // Материалы IV Всесоюзн. съезда урологов. - М. – 1990. – С. 460-461.

167. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев [и др.]. // Нефрология. – 2016. – Т.20. – №1. – С. 79–104. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15>.

168. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер // Клиническая нефрология. - 2009. - №1. - С. 11 – 15.

169. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Часть I. Нефрология. - 2020. - том. 24. - №1. - С. 67-95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95

170. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков. - М.: МИА, 2015. - 488 с.

171. Солдатенко, Н.В. Взаимосвязь артериального и венозного почечного кровотока у больных артериальной гипертензией с субклиническим гипотиреозом / Н.В. Солдатенко, Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова // Фундаментальные исследования. - 2013. - №2. - С. 177-180.

172. Соломка, О.В. Скрининговое ультразвуковое исследование почек у больных с повышенным артериальным давлением / О.В. Соломка, А.О. Прокопьев // SonoAce International. - 2008. - №17. - С. 68-71.

173. Старкова, Н.Т. Основы клинической андрологии / Н.Т. Старкова. - М.: Медицина, 1973. - 260 с.
174. Степанов, В.Н. Диагностика и лечение варикоцеле / В.Н. Степанов, З.А. Кадыров. - М.: Трансдорнаука, 2001. - 169 с.
175. Степанов, В.Н. Современные методы диагностики и лечения варикоцеле: Учебное пособие / В.Н. Степанов, З.А. Кадыров, М.В. Денискова, М.В. Чернов. - М., 1998. - С. 3-17.
176. Стойко, Ю.М. Венозная гипертензия в системе полых вен / Ю.М. Стойко, М.И. Лыткин, Е.В. Шайдаков. – СПб.: Изд-во «Санкт-Петербург», 2002. – 276 с.
177. Страхов, С.Н. Варианты архитектоники, гемодинамики левой почечной и яичковой вен и выбор патогенетически обоснованного метода хирургического лечения левостороннего варикоцеле / С.Н. Страхов, С.И. Прядко, З.М. Бондар, Н.Б. Косырева // Анналы хирургии. - 2014. - № 3. - С. 32-40.
178. Страхов, С.Н. Варикозное расширение вен гроздевидного сплетения и семенного канатика (варикоцеле) / С.Н. Страхов. - М.: «Астра-семь», 2001. – С. 3–235.
179. Страхов, С.Н. Изменения почечных, яичковых вен при левостороннем варикоцеле и выбор метода операции у детей и подростков / С.Н. Страхов, А.А. Спиридонов, П.П. Продеус // Урология и нефрология. - 1998. - №4. - С. 13-18.
180. Страхов, С.Н. Нефропатия флебогипертензивного генеза и выбор метода лечения при варикоцеле у детей и подростков / С.Н. Страхов, А.А. Бурков, А.А. Спиридонов [и др.]. // Нефрология и диализ. - 2001. - №4. - С. 414–420.
181. Страхов, С.Н. Почечная флебогипертензия при варикоцеле у детей и подростков / С.Н. Страхов // Урология. - 2006. - №6. - С. 90—3.

182. Стрелков, А.Н. Хирургические и морфологические аспекты варикоцеле: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.27 / Стрелков Алексей Николаевич. - Рязань, 2003. - 23 с.

183. Сухов, М.Н. Варикоз вен малого таза и варикоцеле у детей с внепеченочной портальной гипертензией / М.Н. Сухов, Ю.А. Поляев, А.В. Дроздов [и др.]. // Детская больница. - 2011. - №3. - С. 13-8.

184. Сухов, М.Н. Значение ультразвуковой и рентгеноэндovasкулярной диагностики в анализе сосудистой архитектоники при внепеченочной портальной гипертензии у детей / М.Н. Сухов, А.В. Дроздов, Р.В. Гарбузов [и др.]. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - том 9. - №3. - С. 33–40.

185. Сухов, М.Н. Лечение детей с венозной почечной и внепечёночной портальной гипертензией / М.Н. Сухов, Р.В. Гарбузов, А.В. Дроздов [и др.] / Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII. - № 3 – 135 с.

186. Тактаров, В.Г. Лечение мужского бесплодия при варикоцеле. Клиническое наблюдение / В.Г. Тактаров, А.Г. Страчук, Ю.Ш. Гущина Ю.Ш. [и др.] // Трудный пациент. - 2018. - Том 16. - №11. - с. 64-66.

187. Тандилава, Р.З. Оптимизация хирургической коррекции варикоцеле у детей / Р.З. Тандилава, З.Р. Тандилава // Проблемы репродукции. - 2008. - №3. - с. 40-42.

188. Тарусин, Д.И. Дифференцированная тактика лечения варикоцеле у детей и подростков / Д.И. Тарусин, А.Г. Румянцев, Ю.М. Есилевский [и др.]. // Тез. 1 Конгресса профессиональной ассоциации андрологов России. - М., 2001. - С. 90-91.

189. Татевосян, А.С. Вариативность взаимоотношений колебания давления в левой почечной вене и уровня тестостерона / А.С. Татевосян, А.Г. Тонян, А.В. Бунякин // Тезисы XVIII Конгресса Российского Общества урологов и Российско-Китайского Форума по урологии 8-10 ноября, г. Екатеринбург. - 2018.

190. Тер-Аванесов, Г.В. Диагностика и возможности терапии мужского бесплодия: автореферат дис. ...канд. медицинских наук: 14.01.23 / Тер-Аванесов Габриэль Вартанович. – Москва, 1996. - 24 с.
191. Тонян, А.Г. Зависимость систолического артериального давления от позиционных изменений магистрального венозного кровотока почки / А.Г. Тонян, В.Л. Медведев, А.С. Татевосян [и др.]. // Артериальная гипертензия. - 2015. - №21(5). - С. 477–486. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-477-486.
192. Умаров, Б.А. Оценка результатов лечения варикоцеле у детей с использованием доплерографии / Б.А. Умаров // Медицина Кыргызстана. - 2011. - №5. - С. 19-22.
193. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1. – № 4. – С. 125–130.
194. Устинкина, Т.И. Оценка оплодотворяющей способности мужчин по основным показателям эякулята / Т.И. Устинкина // Акушерство и гинекология. - 1982. - №4. - С. 21-23.
195. Ферзаули, А.Н. Венозная гемодинамика в почке после шунтирующих операций при внепеченочной портальной гипертензии у детей / А.Н. Ферзаули, А.Ю. Разумовский, Ю.А. Водолазов / Анналы хирургии. – 1997. - №1. – С. 12-16.
196. Хабалов, В.К. Сравнительная оценка методов лапароскопической окклюзии яичковых сосудов при идиопатическом варикоцеле у детей: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.35 / Хабалов Владимир Казбекович. - Санкт-Петербург, 2003. - 25 с.
197. Хайт, Г.Я. Ультразвуковое исследование при заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Методическое пособие / Г.Я. Хайт, А.Я. Сохач, Н.Н. Павлюк. - Ставрополь: издательство СтГМА, 2006. - 223 с.

198. Хакимова, Д.М. Диагностическая значимость определения гиперфльтрации для выявления хронической болезни почек / Д.М. Хакимова // Практическая медицина. - 2014. - №3 (79). - С. 67-73.

199. Хворостинка, В.Н. Распространенность и вторичная профилактика ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у рабочих газодобывающей промышленности / В.Н. Хворостинка, Л.М. Пасиешвили, В.В. Базарова // Вр. Дело. - 1992. - №5. - С. 80-82.

200. Цуканов, Ю.Т. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной ткани/ Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов// Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т.10. - №2. – С. 84– 85.

201. Цуканов, А.Ю. Диагностика варикоцеле и выбор способа его оперативного лечения в свете новых данных об этиологии и патогенезе: дис. ...доктора мед. наук: 14.00.27 / Цуканов Антон Юрьевич. - М., 2006. - 231 с.

202. Цуканов, А.Ю. Улучшение показателей эякулята на этапе планирования беременности / А.Ю. Цуканов // Андрология и генитальная хирургия. - 2016. - Том17. - №3. - с. 63-66.

203. Цуканов А.Ю., Семикина С.П., Мустафаев Р.Ф. Варикоцеле как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани, Урологические ведомости. - 2019, Т.9 №2 С. 11-16

204. Чиркина, Т.М. Эпидемиологическая оценка факторов риска варикоцеле у подростков / Т.М. Чиркина, Т.А. Душенкова, С.В. Ришук [и др.]. //Экспериментальная и клиническая урология. - 2018. - №1. - С. 112-116.

205. Човелидзе, Ш.Г. Микрохирургическая двухсторонняя варикоцелэктомия у мужчин, страдающих бесплодием / Ш.Г. Човелидзе, Ж. Тритто, Т. Гетта // Урология. - 2004. - №3. - с. 21 - 25.

206. Чудновец, Л. Г. Оптимизация рентгенохирургического лечения варикоцеле: автореферат дис. ...кандидата медицинских наук: 14.00.44 / Чудновец Лев Георгиевич. - Москва, 2008. - 25 с.

207. Шанина, Е.Ю. Состояние венозной системы при варикоцеле по данным дуплексного сканирования / Е.Ю. Шанина // Тезисы докладов VII

Международной конференции «Современное состояние методов не инвазивной диагностики в медицине» Россия, Сочи 18 - 21 мая 2000г. - АНГИОДОП, - 2000.

208. Шарипова, Г.Х. Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома / Г.Х. Шарипова, И.Е. Чазова // Российский кардиологический журнал. - 2008. - №6. - С. 4-9. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2008-6-4-9>.

209. Шаяров, Б. А. Оптимизация диагностики и лечения варикоцеле с использованием видеолапароскопической техники: автореферат дис....канд. мед. наук: 14.01.23 // Шаяров Батыр Арсланович. - М., 2008. - 25 с.

210. Шевченко, Ю.Л. Дисфункции эндотелия у больных варикозной болезнью нижних конечностей и возможные ее коррекции / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т.16. - №4. – С. 57–60.

211. Шенбергер, А.Б. Морфологические и гистохимические изменения в соединительной ткани левой внутренней семенной вены у больных идиопатическим варикоцеле / А.Б. Шенбергер, Т.П. Мустафин, Д.С. Куклин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. - №3(1). – С. 30-33.

212. Шестаев, А. Ю. Влияние оксигенотерапии и профертила на качество эякулята мужчин после оперативного лечения варикоцеле / А.Ю. Шестаев, Н.П. Кушниренко, И.М. Питомцев [и др.] // Материалы 1-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «Актуальные вопросы урологии». - Урологические ведомости. - 2015. - Том 5. - №1. - с. 50.

213. Шорманов, И.С. Варикоцелэктомия в лечении бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем антиспермальных антител / И.С. Шорманов, А.И. Рыжков // Мат. XVIII Российского общества урологов и российско-китайского форума по урологии 8-10 ноября 2018г. - Екатеринбург. - С. 264.

214. Шорманов, И.С. Морфологические основы нарушения функции почек при расстройстве ренальной гемодинамики / И.С. Шорманов // Нефрология. - 2006. - том10. - №1. - С. 62-6.

215. Шулутко, А.М. Варикозная болезнь нижних конечностей: методическое пособие / А.М. Шулутко, А.Ю. Крылов, В.И. Семиков и др. – М.: 1-й МГМУ им. И.М.Сеченова, 2010. – 60 с.

216. Щебенков, М. В. Эндовидеохирургическое лечение идиопатического варикоцеле у детей / М. В. Щебенков, М. П. Кучинский, А. П. Котин и др. // Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей: Тезисы докладов научно-практической конференции детских урологов. - М., 2001. - 47 с.

217. Щирая, Е.А. Тактика лечения больных варикозным расширением вен нижних конечностей в зависимости от вариантной анатомии и биомеханических свойств венозной стенки: дис. ...докт. мед. наук: 14.01.17 / Щирая Елена Александровна. - Санкт-Петербург, - 2014. - 152 с.

218. Юдин, В.А. Эффективность доплерографии в диагностике варикоцеле / В.А. Юдин, В.Б. Егоров, Н.В. Осина, М.А. Морозова / Детская хирургия. – 2000. – №4. – С. 33-36.

219. Юрков, П.С. Лапароскопическое лечение варикоцеле у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.35/ Юрков Павел Сергеевич. - Иркутск, 2000. - 24 с.

220. Яблоков, Е.Г. Хроническая венозная недостаточность / Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев. – М: Берег, 1999. – 126 с.

221. Agrawal, B. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria / B. Agrawal, K. Wolf, A. Berger, F.C. Luft // J. Human Hypertension. - 1996. - Vol.10. - P. 551-555.

222. Ahlberg, N.E. Retrograde constant filling of the gonadal vein: a roentgenologic and anatomical study / N.E. Ahlberg, O. Bartley, N. Chidekel // Acta Radiol. -1965.-Vol.3.- P. 385-392.

223. Aitken, R. Reactive Oxygen Species and Sperm Function - In Sickness and in Health / R. Aitken, K. Jones, S. Robertson // *J. Androl.* – 2012. – V.33. – P. 1096.
224. Ando, S. The evaluation of free L., carnitine, zinc and fructose in the seminal plasma of patients with varicocele and normozoospermia / S. Ando, A. Carpino, M Buffone [et al.]. // *Andrologia.* - 1989. - Vol.21. - №2. - P. 155-160.
225. Auger, J. Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities / J. Auger, F. Eustache, A.G. Andersen [et al.] // *Hum. Reprod.* - 2001. - Vol. 16. - P. 2710-2717.
226. Aunapuu, M. Histopathological changes and expression of adhesion molecules and laminin in varicose veins / M. Aunapuu, A. Arend // *Vasa.* – 2005. – Vol.34. - №3. – P. 170–175.
227. Baazeem, A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair/ Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, A. Zini // *Eur Urol.* - 2011. - Oct.; Vol.60. - №4. - P. 796-808. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.018. Epub 2011 Jul 5.
228. Barnes, F. Live births after IVF in men with a DNA fragmentation index of 30% or greater as determined by the sperm chromatin structure assay (SCSA™) / F. Barnes, F. Rabara, A. Murphy [et al.] // *Fertil Steril.* - 2004. - V.82. - P. 47.
229. Belaisch, I. Exploriation d'un homme presume sterile on hypofertile / Belaisch I. // *Andrologia.* Paris. - 1987. - Vol.1. - P. 227-236.
230. Benchaib, M. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique / M. Benchaib, V. Braun, J. Lornage [et al.] / *Hum Reprod.* - 2003. - Vol.18(5):1023–8.
231. Bergan, J. J. Molecular mechanisms in CVI / J. J. Bergan // *Ann. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol.21. – P. 260– 266.

232. Bertolotto, M. Ultrasound evaluation of varicoceles: systematic literature review and rationale of the ESUR-SPIWG Guidelines and Recommendations; Members of the ESUR-SPIWG WG / M. Bertolotto, S. Freeman, J. Richenberg J. Belfield, V. Dogra, D.Y. Huang, F. Lotti, K. // *J Ultrasound*. - 2020. - Dec.; Vol.23.-№4. - P. 487-507. doi: 10.1007/s40477-020-00509-z. Epub 2020 Jul 27.

233. Biagiotti, G. Spermatogenesis and spectral echo-colour Doppler traces from the main testicular artery / G. Biagiotti, G. Cavallini, F. Modenini [et al.]. // *BJU int*. – 2002. - Dec. – Vol.90. - №9. – P. 903–908.

234. Bianchi, S. Microalbuminuria in patients with essential hypertension / S. Bianchi, R. Bigazzi, G Baldari, V.M. Cam pese // *Amer. J. Hypertens*. - 1991. - Vol.4. - P. 291-296.

235. Bigazzi, R. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension / R. Bigazzi, S. Bianchi, D. Baldari, V.M. Campese // *J. Hypertension*. - 1998. - Vol.16. - №9. - P. 1325-1333.

236. Bogaert, G. Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult / G Bogaert, C Orye, G De Win. // *J Urol*. - 2013. - Vol.189. - P. 2298–303.

237. Brenner, B. Nephron mass as risk factor for progression of renal disease / B. Brenner, H. Mackenzie // *Kidney Int*. - 1997. - Vol.52. (Suppl. 63). - P. 124 -7.

238. Bright, R. Reports of medical cases, selected with a view of illustrating symptoms and cure of disease by reference to morbid anatomy / R. Bright. - London: Longman Group. - 1827.

239. Brown, J.S. Varicoelectomy in the subfertile male / J.S. Brown // *Fertil. Steril*. -1976. - №27. - P. 1046-1049.

240. Canales, BK. Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population / BK Canales, DM Zapzalka, CJ Ercole [et al.]. // *Urology*. - 2005. - Vol.66. - №3. - P. 627-631.

241. Cannarella, R. Management and Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: An Endocrinologic Perspective / R Cannarella, AE Calogero, RA Condorelli [et al.]. // *J. Clin Med.* - 2019. - Sep. - Vol.8. - №8(9). - P. 1410. doi: 10.3390/jcm8091410.
242. Charlton, J.R. A basic science view of acute kidney injury biomarkers / J. R. Charlton, D. Portilla, M. D. Okusa [et al.]. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2014. - Vol. 29. -№ 7. - P. 1301-1311.
243. Chu, D.I. J Does varicocelectomy improve semen analysis outcomes in adolescents without testicular asymmetry? / D.I. Chu, S.A. Zderic, A.R. Shukla [et al.]. // *Kolon Pediatr Urol.* - 2017. - Feb;13(1). - Vol.76. - P. e1-76.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.09.010. Epub 2016 Oct 26.
244. Cheon, J.E. *Pediatr* / J.E. Cheon, W.S. Kim, I.O. Kim [et al.]. // *Radiol.* - 2006. - Vol.36. -№7. - P. 682-686.
245. Cockcroft, D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nefron.* - 1976.-№16. - P. 31–41.
246. Cockett, A.T.K. The varicocele / A.T.K. Cockett, H. Takihara, M.I. Cosentino // *Fertil Steril.* - 1984. - Vol.41. - P. 5-12.
247. Cockett, A.T.K. The varicocele and semen characteristics / A.T.K. Cockett, R.L. Urry, K.A. Dougherty // *J Urol.* - 1979. - Vol.121. - P. 435-436.
248. Cocuzza, M. Use of subinguinal incision for microsurgical testicular biopsy during varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia / M. Cocuzza, R Pagani, RI Lopes, KS Athayde, AM Lucon, M Srougi, J. // *Hallak Fertil Steril.* 2009. - Mar. - Vol.91. - №3. - P. 925-8.
249. Coolsaet, B.L.R.A. The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management / B.L.R.A. Coolsaet // *J Urol.* - 1980. - Vol.124. - P. 833–839. Doi: 10.1016/S0022-5347(17)55688-8.
250. Davis, J.O. Mechanisms regulating rennin release / J.O. Davis, R.H. Freeman // *Physiol. Rev.* - 1976. - V.56. - №1. - P. 1-56.

251. Eisenberg, M.L. & Lipshultz L.I. Varicocele-induced infertility: newer insights into its pathophysiology/ M.L. Eisenberg & L.I. Lipshultz // Indian J. Urol. - 2011. - Vol.27. - P. 58–64.

252. Ekim, M. Orthostatic proteinuria as a result of venous compression (nutcracker phenomenon) – a hypothesis testable with modern imaging techniques / M. Ekim, SA Bakkaloglu, N. Tumer [et al.]. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 1999. - Vol.14. - №4. – P. 826-827. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.4.826>.

253. El-Bayoumi M.A., Hamada T.A., El-Mokadem H.H. Male infertility: ethiologic factors in 385 consecutive cases. *Andrologia* 1982; 14: 4: 333-339.

254. Elder, J. Does the Evidence Support Adolescent Varicocelectomy? / J. Elder // *Eur Urol.* - 2019. - Mar. - Vol.75. - №3. - P. 462-463. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.059. Epub 2018 Nov 22.

255. Endre, Z. H. Differential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference / Z. H. Endre, J. A. Kellum, S. Di Somma [et al.]. // *Contrib Nephrol.* - 2013. - Vol.182. - P. 30-44.

256. Erdoğan, H. Experience of using shear wave elastography in evaluation of testicular stiffness in cases of male infertility / H. Erdoğan, M.S. Durmaz, B. Özbakır [et al.]. // *J. Ultrasound.* - 2020. - Dec. - Vol. 23.- №4. - P. 529-534. doi: 10.1007/s40477-020-00430-5. Epub 2020 Jan 30.

257. Eriey, C. Microalbuminuria in essential hypertension: reduction by different antihypertensive drugs / C. Eriey, U. Haefele, N. Haune [et al.]. // *Hypertension.* - 1993. - Vol.21. - P. 810-815.

258. Escala, M. Varicocele in the adolescent. What is the best surgical option? / M. Escala, Y. Cadena, S. Valenzuela, J. López, G. Retamal, N. Letelier, R. Zubieta // *Arch. Esp. Urol.* - 2008. - Vol.61. - №6. - P. 691-4.

259. Esposito, C. Incidence and management of hydrocele following varicocele surgery in children / C. Esposito, J. S. Valla, A. Najmaldin [et al.]. // *J Urol.* - 2004. - Vol.171. - №3. - P. 1271-3.

260. Few is, RW. Contact scrotal thermographv: Application lo problems of infertility / RW Few is, RM Harrison // J Urol. - 1974. - Vol.122. - №1. - P. 40-2.
261. Fitoz, S. Nutcracker syndrome in children / S Fitoz, M Ekim, ZB Ozcakar [et al.]. // J Ultrasound Med. - 2007. - Vol.26. - P. 573-580.
262. Flati, G. Improvement in the fertility rate after placement of microsurgical shunts in men with recurrent varicocele / G. Flati, B. Porowska, D. Flati [et al.]. // Fertil Steril. – 2004. - Vol. 82. - № 6. - P. 1527-1531.
263. Fomina, I.G. Renal hemodynamics and glomerular filtration in hypertensive patients aged 40-60 years / I.G. Fomina, A.E. Bragina [et al.]. // Ratsional'naya terapii v kardiologii. - 2007. - Vol.5. - P. 69-72.
264. Fraga, CG. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA / CG Fraga, PA Motchnik, AJ Wyrobek [et al.] // Mutation Research. - 2008. - V. 351. - P. 199-203.
265. Francavilla, F. Effect of sperm-antibodies on acrosome reacdon of human sperm used for the hamster egg penetration assay / F. Francavilla, R. Romano, R. Santucci // Am. J. Reprod. Immunol. - 1991. - Vol.25. - P. 77-80.
266. Fu, H Correlation of oxidative stress with sperm DNA integrity and semen parameters in infertile men with varicocele / H Fu, WK Song, XH Ling [et al.]. // Zhonghua Nan Ke Xue. - 2016. - Vol.22. - №6. - P. 530-533.
267. Fukuda, S. Mechanisms for regulation of fluid shear stress response in circulating leukocytes / S. Fukuda, T. Yasu, D.N. Predescu, G.W. Schmid–Schönbein// Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 13–18.
268. Gat, Y. Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system / Y Gat, Z Zukerman, J Chakraborty, M. Gornish // Hum Reprod.- 2005. - Vol.20. - №9. - P. 2614-9.
269. Gilbert, B.R. Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in infertile men with varicoceles / B.R.Gilbert, S.S.Witkin, M. Goldstein // Fertil. Steril. - 1989. - Vol.52. - №3. - P. 469-473.

270. Glassberg, K.I. Laparoscopic lymphatic sparing varicocelectomy in adolescents / K.I. Glassberg, S.A. Glassberg Poon, G. Gjertson, J. DeCastro, R. Misseri // *J Urol.* - 2008. - Vol.180. - №1. - P. 326-30.
271. Golomb, J. Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele-related infertility with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) / J. Golomb, N. Vardinon [et al.]. // *Fertil. Steril.* - 1986. - Vol.45. - №3. - P. 397-402.
272. Grassi, N. Poulo della flebografia nella diagnostica del varicocele / N. Grassi, G. Giuntini [et al.]. // *Minerva chiz.* - 1988. - Vol. 43. - №4. - P. 357-362.
273. Greco, E. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment / E. Greco, M. Iacobelli, L. Rienzi [et al.] // *J. Andrology.* - 2005. - V.26. - P. 349-353.
274. Gubin, DA. Multivariant analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies / DA Gubin, Dmochowski R & Kutteh WH // *Am J Reprod Immunol.* - 1998. - Vol.39. - P. 157-160.
275. Gorospe, E.C. Scient / E.C. Gorospe, M.O. Aigbe // *World J.* - 2006. - Vol.6. - P. 745-746.
276. Haensch, R. Varikozele und Fertilitätsstörung / R. Haensch, O. Hornstein // *Dermatologia (Basel).* - 1986. - №136. - P. 355-361.
277. Haimovici, H. Haimovici's Vascular Surgery / H. Haimovici. - Wiley, 2004. - 1240 P.
278. Hargreave, TB. Varicocele. In: Hargreave TB (ed) / TB Hargreave // *Male Infertility.* - Berlin: Springer-Verlag, 1994.
279. Heidenreich, A. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men / A. Heidenreich, R. Bonfig, DM Wilbert, Strohmaier WL & Engelmann UH // *Am J Reprod Immunol.* - 1994. - V.31. - P. 69-76.
280. Hendrikx, A.J. B-mode and colour flow duplex ultrasonography: A useful adjunct in diagnosing scrotal diseases / A.J. Hendrikx, C.L. Dang, D. Vroegindeweyj // *Br J Urol.* - 1997. - V.79. - P. 58-65.

281. Herget-Rosenthal, S. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? / S. Herget-Rosenthal, A. Bokenkamp, W. Hofmann // ClinBiochem. - 2007. - Feb. - Vol.40. - №3-4. - P. 153-61. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.014. Epub 2006 Nov 21.
282. Hohenfellner, M. The nutcracker syndrome: new aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment / M Hohenfellner, F Steinbach, D Schultz-Lampel [et al.]. // J Urol. - 1991. - Vol.146. – P. 685-688.
283. Huber, J. C. Micronutrient Supplementation Increases Sperm Quality in the Sub-fertile Male / J.C. Huber, J.E. Lackner, M. Lipovac, P. Chedraui, C. Riedl // European Urological Review. - 2011. - V.6. - №2. - P. 120-123.
284. Hui, Ding. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials / Ding Hui, Tian Junqiang, Du Wan [et al.]. // BJU Int. - 2012. - Nov. - Vol.110. - №10. - P. 1536-42. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11093. x. Epub 2012 May 29.
285. Ivanissewich, O. Left varicocele due to reflux, experience with 4470 operative cases in 42 years / O. Ivanissewich // J. Int. Coll. Surg. - 1960. - Vol.34. - P. 742-55.
286. Izumiyama, M. Two cases of the retroaortic left renal vein and a morphogenetic consideration of the anomalous vein / M. Izumiyama, M. Horiguchi // J. of Anatomy. - 1997. – Vol. 72. - №6. - P. 535-543.
287. Kim, SH. Nutcracker syndrome: diagnosis with Doppler US / SH Kim, SW Cho, HD Kim [et al.]. // Radiology. - 1996. - Vol.198. - P. 93-97.
288. Klag, M.J. Blood pressure and end-stage renal disease in men / M.J. Klag, P.K. Whelton, B.L. Randall [et al.]. // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol.334. - P. 13-18.
289. Kormano, M. Thermography of varicocele / M Kormano, K Kahanpaa, U Svinhufvud, E 'lahti // Fertil Steril. - 1970. - Vol.21. - P. 558.

290. Krysa, J. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency / J. Krysa, G.T. Jones, A.M. van Rij // *Phlebology*. – 2012. – Vol. 27. - №7. – P. 329–335.
291. Kutteh, W.H. Antisperm antibodies. Do antisperm antibodies bound to spermatozoa alter normal reproductive function? / Kutteh W.H. // *Hum. Reprod.* - 1999. - Oct. - Vol.14. - №10. - P. 2426-2429.
292. Laven, J.S. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study / J.S. Laven, L.C. Haans, W.P. Mali [et al.]. // *Fertil Steril.* - 1992. - Oct. - Vol.58. - №4. - P. 756-62. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55324-2.
293. Lee, CC. Hematuria due to nutcracker phenomenon of left renal vein: report of a case / CC Lee, JT Lin, HH Deng, ST. Lin // *J. Formos Med Assoc.* - 1993. - Vol. 92. - №3. - P. 291– 293.
294. Levinger, U. Is varicocele prevalence increasing with age? / U Levinger, M Gornish, Y Gat, GN Bachar // *Andrologia*. - 2007. - Vol.39. - №3. - P. 77-80.
295. Li, F. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a meta-analysis / F Li, K Chiba, K Yamaguchi, K Okada, K Matsushita [et al.]. // *Urology*. - 2012. - Vol.79. - P. 1340–5.
296. Ljungman, S. Microalbuminuria in essential hypertension Amer / S. Ljungman // *J. Hypertens.* - 1990. Vol.3. - P. 956-960.
297. Locke, JA. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / JA Locke, M Noparast, K. Afshar // *J Pediatr Urol.* – 2017. - Oct. - Vol.13. - №5. - P. 437-445. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.07.008. Epub 2017 Aug 9.
298. Lund, L. A follow up study of semen quality and fertility in men with varicocele testis and in control subjects / L. Lund, S.B. Larsen // *Br J. Urol.* – 1998. - Vol.82. - P. 682-686.
299. Lundy, SD. Varicocele management for infertility and pain: A systematic review / SD Lundy, ES Jr. Sabanegh // *Arab J Urol.* - 2017. - Dec. -

Vol.14. - №16(1). - P. 157-170. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.003. e Collection 2018 Mar.

300. Macchi, V. Histo-topographic study of the longitudinal anal muscle / V. Macchi, A. Porzionato, C. Stecco [et al.]. // *Clinical Anatomy, Ital J Anat Embryol.* - 2008. - Jan-Mar. - Vol.113. - №1. - P. 1-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ca.20633>.

301. Macey, M.R. Best practice in the diagnosis and treatment of varicocele in children and adolescents / M.R. Macey, R.C. Owen, S.S. Ross, R.M. Coward // *Ther. Adv. Urol.* - 2018. - Jun.22; Vol.10. - №9. - P. 273-282. doi: 10.1177/1756287218783900. eCollection 2018 Sep.

302. Mahmoud, A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study / A. Mahmoud, M.A. Wali, A. Refaat // *Journal of Smooth Muscle Research.* – 2002. – Vol. 38/ - №3. – P. 63.

303. Manuel, Nistal. Physiopathology of the infertile testicle. Etiopathogenesis of varicocele / Nistal Manuel, González-Peramato Pilar, Serrano Alvaro, Regadera Javier // *Arch Esp Urol.* - 2004. - Nov. - Vol.57. - №9. - P. 883-904.

304. Marconi M & Weidner, W. Site and risk factors of antisperm antibodies production in the male population. In: *Immune Infertility. The Impact of Immune Reaction on Human Infertility* (eds WK Krause & RK Naz) / W. Marconi M & Weidner // Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York. – 2009.- P. 97–109. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg., P. 105.

305. Marmar, J.L. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information/ J.L. Marmar// *Hum Reprod Update.* - 2001. - Vol.7. - P. 461–472.

306. Masson, Puneet. The varicocele / Puneet Masson, Robert E Brannigan // *Urol Clin North Am.* – 2014. - Feb. - Vol.41. - №1. - P. 129-44. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.001.

307. Mazumdar, M.D. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment / M.D. Mazumdar, A.S. Levine // *Fertil. Steril.* - 1998. - Vol.70. - P. 799–810.
308. Mazzilli, F. Superoxide anion in human semen related to seminal parameters and clinical aspects/ F. Mazzilli, T. Rossi, M. Marchesini // *Fertil Steril.* - 1994. - Vol.62. - P. 862-868.
309. Mehta, R.L. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. L. Mehta, J. A. Kellum, S.V. Shah [et al.]. // *Crit Care.* - 2007. - Vol. 11. - № 2. - P. 31.
310. Méndez-Gallart, R. Laparoscopic Palomo varicocele surgery: lessons learned after 10 years' follow up of 156 consecutive pediatric patients / R. Méndez-Gallart, A. Bautista-Casasnovas; E. Estevez-Martínez; R. Varela-Cives // *J Pediatr Urol.* -2009. - Vol.2. - P. 126-31.
311. Mesrur Selcuk, Silay. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/ Silay Mesrur Selcuk, Hoen Lisette, Quadackaers Josine [et al.]. // *European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. Eur Urol.* - 2019. - Mar. - Vol.75. - №3. - P. 448-461.
311. Middleton, W.D. Color Doppler ultra sound of the normal testis / W.D. Middleton, P.A. Thorme, G.L. Melson // *Am. J. Surg.* - 1989. - V.152. - №2. - P. 293-297.
312. Mimran, A. Microalbuminuria in essential hypertension Clin / A. Mimran, J. Ribstein // *Exper. Hypertension.* - 1993. - Vol.15. - №6. - P. 1061-1067.
313. Mordel, N. Spermatic vein ligation as treatment and pregnancy rates / N. Mordel, S. Mor-Yosef et al. // *J ReprodMed.* - 1990. - Vol.35. - №2. - P. 123-128.
314. Natat, R. Interet de la phlebographie spermatique peroreration dans la cure des varicoceles / R. Natat, I. Leclere // *Urol. Nephrol.* - 1975. - Vol.3. - №81. - P. 226-232.

315. Narayan P., Ampatz K., Gonsales R. Varicocele and male subfertility. *Fertil Steril* 1981; 36: 1: 92-97.
316. Nickavar, A. Nutcracker syndrome: a rare cause of hematuria / A. Nickavar // *J. Nephropathol.* - 2016. - Vol.5. - №4. - P. 144–145. Doi:10.15171/jnp.2016.27.
317. Nicolaides, A.N. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence / A.N. Nicolaides, C. Allegra, J. Bergan [et al.]. // *International Angiology.* – 2008. – Vol. 27. - №1. – P. 1-59.
318. Nieschlag, E. Disorder at the testicular level. In: *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3rd edn (eds E. Nieschlag, H.M. Behre & S. Nieschlag) / E. Nieschlag., H.M. Behre., P. Wieacker [et al.]. // Springer, Heidelberg, Dordrecht, London, New York; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. - 2010. - P. 200–206.
319. Nork, J.J. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes / J.J. Nork, J.H. Berger, D.S. Crain, M.S. Christman // *Fertil Steril.* - 2014. - Aug. - Vol.102. - №2. - P. 381-387. Doi: 10.1016 / j.fertnstert.2014.04.049. Epub 2014 Jun 4.
320. Novick, A.C. *Renal vascular Disease* / A.C. Novick // London: W.B. Saunders Company, 1996. - P. 89-101.
321. O'Donnell, T.F. Recurrence of Varicose Veins after Endovenous Ablation of the Great Saphenous Vein in Randomized Trials / T.F. O'Donnell, E. M. Balk, M. Dermody [et al.]. // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* - 2016. - Vol. 4. - №1. - P. 97–105.
322. O'Brien, Jeanne H. Microsurgical varicocelectomy for infertile couples with advanced female age: natural history in the era of ART / Jeanne H. O'Brien, Ben Bowles, Khaled M. Kamal [et al.]. // *J Androl.* - 2004. - Nov-Dec. - Vol.25. - №6. - P. 939-43. doi: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb03165. x.

323. Olcada, M. Diagnosis of the nutcracker phenomenon using two-dimensional ultrasonography / M. Olcada, K. Tsuzuki, S. Ito // *Clin Nephrol.* - 1998. - V.49. - № 1. - P. 35-40.
324. Pagidas, K. The effect of antisperm autoantibodies in male or female partners undergoing in vitro fertilization-embryo transfer / K. Pagidas, R. Hemmings, R. Palcone, P. Miron // *Fertil. Steril.* - 1994. - Vol.62. - P. 363-369.
325. Parekh, D.J. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia / D.J. Parekh, J.M. Weinberg, B. Ercole [et al.]. // *J Am Soc Nephrol.* - 2013. - Vol.24. - №3. - P. 506. DOI: 10.1681/ASN.2012080786. PMID: 23411786.
326. Parving, H.H. Increased urinary albumin secretion rate in benign essential hypertension / H.H. Parving, C.E. Mogenstein, H.A.E. Jensen, P.E. Evrin // *Lancet.* - 1974. - Vol.1. - P. 1190-1192.
327. Pascarella, L. An animal model of venous hypertension: the role of inflammation in venous valve failure / L. Pascarella, G.W. Schmid– Schönbein, J. Bergan // *Journal of Vascular Surgery.* – 2005. – Vol. 41. - №2 – P. 303– 311.
328. Pasqualotto, FF. Is it worthwhile to operate on subclinical right varicocele in patients with grade II-III varicocele in the left testicle? / FF Pasqualotto, AM Lucon, PM de Goes [et al.]. // *J Assist Reprod Genet.* - 2005. - May. - Vol.22. - №5. - P. 227-31.
329. Peerayeh, S.N. Association of Ureaplasma urealyticum infection with varicocele-related infertility / S.N. Peerayeh., R.S. Yazdi., H. Zeighami // *J Infect Dev Ctries.* - 2008. - Vol.2. - №2. - P. 116-119. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.281>.
330. Perimenis, P. Effect of subinguinal varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate: a two-group study / P. Perimenis, S. Markou, K. Gyftopoulos // *Eur. Urol.* - 2001. - V.39. - №3. - P. 322-325.
331. Pfeiffer, D. A Doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents / D Pfeiffer, J Berger, C Schoop, R Tauber // *Andrologia.* - 2006. - Vol. 38. - №1. - P. 13–19.

332. Pontremoli, R. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension / R. Pontremoli, C. Nicoletta, F. Viazzi [et al.]. // *Am. J. Hypertens.* - 1998. - Vol.11. - №4. - P. 430–438.
333. Pryor, J.L. Varicocele / J.L. Pryor, S.S. Howards // *Urol Clin North Am.* - 1987. - Vol. 14. - 499 P.
334. Rao, P.S. Histochemical study of a glicogen and phosphorylase activity on bilateral biopsies of oligospermic men with varicocele / P.S. Rao, M.V. Cohen, H.I. Mueller // *Arch Androl.* - 1983. - Vol.10. - №1. - P. 79-85.
335. Rivilla, F. Testicular size following embolization therapy for paediatric left varicocele / F. Rivilla, J.G. Casillas // *Scand. J. Urol. Nephrol.* - 1997. - Vol.31. - №1. - P. 63-65.
336. Robb, W. A. Operative treatment of varicocele / W. A. Robb // *Br. Med. J.* - 1955. - Vol.2. - P. 355–6.
337. Romeo, C. Varicocele and infertility: why a prevention? / C Romeo, G. J. Santoro // *Endocrinol Invest.* - 2009. - Jun. - Vol.32. - №6. - P. 559-61. doi: 10.1007/BF03346507.
338. Rooney, M.S. Varicocele embolization trough competent internal spermatic veins / M.S. Rooney, R.R. Gray // *Can. Assoc. Radiol. J.* - 1992. - Vol.43. - P. 431-435.
339. Rumke, P. Autoantibodies against spermatozoa in sterile men / P. Rumke, G. Hellinga // *Am J Clin Pathol.* – 1959. - Oct. - Vol.32. - P. 357-363.
340. Saleh, R.A. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele/ R.A. Saleh, A. Agarwal, R.K. Sharma [et al.]. // *Fertil Steril.* - 2003. - Dec. - Vol.80. - №6. - P. 1431-6.
341. Schauer, Ingrid. The impact of varicocelectomy on sperm parameters: a meta-analysis / Ingrid Schauer, Stephan Madersbacher, Romy Jost [et al.]. // *J. Urol.* – 2012. - May – Vol.187. - №5. - P. 1540-7. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.084
342. Schlegel, P.N. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis / P.N. Schlegel // *Urology.* - 1997. - Vol.49. - №1. - P. 83-90.

343. Sedaghatpour, Dillon. The Role of Varicocele in Male Factor Subfertility / Dillon Sedaghatpour, Boback M. Berookhim // *Curr Urol Rep.* - 2017 Sep. - Vol.18. - №9. - P. 73.
344. Shafik, A. Testicular veins: anatomy and role in varicocelogenesis and other pathologic conditions / A. Shafik, A. Moftah, S. Olfat [et al.]. // *Urology.* - 1990. - Vol.35. - P. 175-182.
345. Shafik, A. Venous tension patterns in cord veins. In normal and varicocele individuals / A. Shafik, G.A.M. Bedeir // *J. Urol.* - 1980. - Vol.123. - №3. - P. 383-385.
346. Shioshvili, T.J. A new microsurgical reconstructive method of the treatment of varicocele / T. J. Shioshvili // In: First Congress on male genitourinary surgery. - Hamburg, 1997.
347. Shiraishi K. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis / K Shiraishi, H Takihara, H Matsuyama // *World J Urol.* - 2010. - Jun. - Vol.28. - №3. - P. 359-64.
348. Shokeir, AA. The nutcracker syndrome: new methods of diagnosis and treatment / AA Shokeir, TA El-Diasty, MA Ghoniem // *Br J Urol.* - 1994. - Vol. 74. - P. 139-143.
349. Shyam, S.R. Increased seminal reactive oxygen species levels in patient with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size / S.R. Shyam, C.N. Allamaneni, K.S. Rakesh [et al.]. // *American society for reproductive medicine.* - 2004. - December. - Vol. 82. - №6.
350. Silay, Mesrur Selcuk. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology / European Society for Pediatric Urology Guidelines Panel / Silay Mesrur Selcuk, Hoen Lisette, Josine Quadackaers [et al.]. // *Stein Raimund. Eur Urol.* - 2019. - Mar. - Vol.75. - №3. - P. 448-461. doi: 10.1016 / j.eururo.2018.09.042. Epub 2018 Oct 10.

351. Smith, R. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress / R Smith, H Kaune, D Parodi [et al.]. // *Human Reproduction*. - 2006. - April. - Vol.21. - №4. - P. 986–993.
352. Spera, G. Histological, histochemical and ultrastructural aspects of interstitial tissue from the concentral testis in infertile men with monolateral varicocele / G. Spera, L Medolago-Albani, L Coia [et al.]. // *ArchAndrol*. - 1983. -V.10 - №1. - P. 73-79.
353. Stewart, B.H. Varicocele in infertility: incidence and results of surgical therapy / B.H. Stewart // *J Urol*. - 1974. - Vol.112. - P. 222-228.
354. Strittmater, P. Testicular blood supply with a view surgical treatment / P. Strittmater, G. Konrad // *Invest Urol*. - 1989. - Vol.1. – P. 47-52.
355. Summerson, J.H. Racial differences in the prevalence of microalbuminuria in hypertension / J.H. Summerson, R.A. Bell, J.C. Konen // *Amer. J. Kidney Dis*. - 1995. - Vol.26. - P. 577-579.
356. Surgarello, G. Transvenous sclerotherapy of the gonadal veins for treatment of varicocele: long-time results / G. Surgarello, M. Cagossi, L. A. Salgarello Tommaso [et al.]. // *Andrologia*. - 1990. - Vol.41. - №6. - P. 427-434.
357. Takada, T. Infrared thermometry for rapid, noninvasive detection of reflux of spermatic vein in varicocele / T. Takada, M. Kitamura, K Matsumiya [et al.]. // *J Urol*. - 1996. - Nov. - Vol.156. - №5. - P. 1652-4.
358. Takase, S. The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat / S. Takase, L. Lerond, J. Bergan // *Microcirculation*. – 2000. – Vol.7. - №1. - P. 41– 52.
359. Takebayashi, S. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow patterns on retrograde left renal venography / S. Takebayashi, T. Uelci, N. Ilceda, A. Fujikawa // *Am J Roentgenol*. -1999. - Vol.172. - № 1. - P. 39-42.
360. Talati, I.I. The clinical varicocele in infertility / I.I. Talati, M. Islahuddin // *Brit. J Urol*. - 1988. - V61. - №4. - P. 354-358.

361. Tigerstedt, R. Niere und kreislauf / R. Tigerstedt, T.G. Bergmann // Scand. Arch. Physiol. - 1989. - Vol. 8. - P. 233.
362. Tobian, L. Effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney / L. Tobian, A. Tomboulian, J. Janecek // J. Clin. Invest. - 1959. - Vol.38. - P. 605.
363. Tomson, C.R. Does treated essential hypertension results in renal impairment? A cohort study / C.R. Tomson, K. Peterson, A.M. Heagerty // J. Human Hypertens. - 1991. - Vol.5. - P. 189-192.
364. Trum, J. The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele / J. Trum, P.M. Gubler, R. Laan, F. van der Veen // Hum Reprod. - 1996. - Jun. - Vol.11. - №6. - P. 1232-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019362.
365. Tulloch, W.S. Varicocele in subfertility: results of treatment / W.S. Tulloch // Br. Med. J. - 1955. - Vol.2. - №4935. - P. 356-8.
366. Tung, KS. Mechanisms of autoimmune disease in the testis and ovary / KS. Tung, C. Teuscher // Hum. Reprod. Update. - 1995. - №1. - P. 30-50.
367. Turner, T.T. Varicocele: still an enigma / T.T. Turner // J Urol. - 1983. - Vol.129. - №4. - P. 695-699.
368. Vásquez, F. Spermogram and sperm head morphometry assessed by multivariate cluster analysis results during adolescence (12-18 years) and the effect of varicocele / F Vásquez, C Soler, P Camps [et al.]. // Asian J Androl. - 2016. - Vol.18. - №6. - P. 824-830. doi: 10.4103/1008-682X.186873.
369. Wang, YJ. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis / YJ Wang, RQ Zhang, YJ Lin [et al.]. // Reprod Biomed Online. - 2012. - Sep. - Vol.25. - №3. - P. 307-14.
370. Wei, P. Glomerular structural and functional changes in a high fat diet mousy model of early stages Type 2 diabetes / P. Wei, J.T. Lane, B.J. Padanilam // Diabetologia. - 2004. - Vol.47. - P. 1541-1549.
371. Weissbash, L. Frequency of varicocele / L. Weissbash, I. Gleissner, O. Gleisner, H. Buszello // Dentsch Med Woch. - 1983. - Vol.108. - №1. - P. 17-22.

372. Wendel, RG. The nutcracker phenomenon: An unusual cause for renal varicosities with haematuria / RG Wendel, ED Crawford, KN Hehman // J Urol. - 1980. - May. - Vol.123. - №5. - P. 761-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56121-2.

373. Wesse, D.L. Stimulated reactive oxygen species generation in the spermatozoa of infertile men / D.L. Wesse, M.L. Peaster, K.K. Hims [et al.]. // J. Urol. - 1993. - Vol.149. - P. 64-7.

374. Wishahi, M.M. Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaver study and operative spermatic venography: clinical aspects / M.M. Wishahi. / J Urol. - 1991. - Vol.145. - P. 780-784.

375. Wu, A.K. Bilateral but not unilateral testicular hypotrophy predicts for severe impairment of semen quality in men with varicocele undergoing infertility evaluation / A.K. Wu, T.J. Walsh, S. Phonsombat [et al.]. / Urology. - 2008. - Jun; Vol.71. - №6. - P. 1114-8.

376. Xueliang, Wu. Therapeutic efficacy and safety of laparoscopic surgery versus microsurgery for varicocele of adult males: A meta-analysis / Wu Xueliang, Liu Qingbo, Zhang Ruiming [et al.]. // Medicine (Baltimore). - 2017. - Aug. - Vol.96. - №34. -e7818.

377. Yamamoto, M. Effects of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a randomized prospective study / M Yamamoto, H Hibi, S Katsuno [et al.]. // J Med Sci. - 1995. - Dec. - Vol.58. - №3-4. - P. 127-32. PMID: 8725496 Clinical Trial.

378. Yiakoumos, T. Varicocele in children and adolescents-conservative vs. surgical treatment? / T Yiakoumos, T. Kälble // Urologe A. - 2020. - Mar. - Vol.59. - №3. - P. 284-288. doi: 10.1007/s00120-020-01118-8.

379. Zerhouni, E.A. Elevated pressure in the left renal vein in patients with varicocele: preliminary observations / Zerhouni E.A., Seigelin S.S. [et al.]. // J Urol. - 1980. - Vol.123. - №4. - P. 512-519.

380. Zhang, H. The left renal entrapment syndrome: diagnosis and treatment / H Zhang, M Li, W Jin [et al.]. // Ann Vasc Surg. - 2007. - Vol.21. - P. 198-203.

381. Zhou, T. Effect of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a meta-analysis / T Zhou, W Zhang, Q Chen [et al.]. // Asian J Androl. - 2015. - Nov-Dec. - Vol.17. - №6. - P. 1012-6. doi: 10.4103/1008-682X.148075. PMID: 25677136.

382. Zucchi, A. Varicocele and fertility: relationship between testicular volume and seminal parameters before and after treatment / A. Zucchi // J Urol. - 2006. - Jul-Aug. - Vol.27. - №4. - P. 548-51. doi: 10.2164 / jandrol. 05200. Epub. 2006 Apr 5.