Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Тарзян Арам Оганесович

Состояние гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле

14.01.19 – детская хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Член-корреспондент РАН, профессор,
доктор медицинских наук С.П. Яцык

Научный консультант:
доктор медицинских наук Е.Л. Семикина

Москва – 2017

Оглавление

Список сокращений……...……...…4

Введение.....5

Глава 1. Современные представления о варикоцеле у детей (обзор литературы)……...…10

1.1 История развития хирургии варикоцеле……...…10

1.2 Эпидемиология и патогенез варикоцеле……...12

1.2.1 Эпидемиология……....12

1.2.2 Основные причины развития ……13

1.2.3 Отдаленные последствия……15

1.3 Основные принципы диагностики и лечения варикоцеле…….……....16

1.3.1 Роль ультразвукового исследования в диагностике варикоцеле и оценке морфофункионального состояния яичек……17

1.3.2. Хирургическое лечение варикоцеле……...…...18

1.4 Понятие о гематотестикулярном барьере……...……..24

1.4.1. Маркеры нарушения гематотестикулярного барьера……..26

Глава 2: Объем и методы исследования…….31

2.1 Характеристика обследованных больных…….……...….31

2.2 Методы исследования детей с варикоцеле……...……32

Глава 3: Клиническая характеристика больных с варикоцеле……...….37

3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов ……37

3.2 Оперативное лечение варикоцеле …….……38

3.3 Результаты ультразвуковых исследований органов мошонки у детей на разных этапах наблюдения…….....40

3.3.1 Измерение объема яичка ……..…….……40

3.3.2 Оценка кровотока яичек …….48

Глава 4: Лабораторная оценка уровня маркеров гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле ……..63

Клинический пример……..73

Глава 5: Обсуждение полученных результатов……....78

Выводы…….……...….87

Практические рекомендации……..……..…89

Список литературы…….……..…..90

Список сокращений

ГТБ – гематотестикулярный барьер

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

УЗИ-ДГ – ультразвуковое исследование с допплерографией

ИРС – Индекс резистентности сосудов

ЛПВ – левая почечная вена

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

АСАТ – антиспермальные антитела

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВ – ингибин В

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ИФА – иммуноферментный анализ

ЦДК – цветовое допплеровское картирование

Введение

Актуальность

Одной из ведущих проблем современной медицины и демографии является бесплодие. Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) под бесплодием понимают неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться беременности в течение одного года [191].

В настоящее время по данным мировой статистики в Европе количество пар, у которых не наступает беременность в течение 1 года достигает 15%, причем в 50% случаев бесплодие связано с «мужским фактором». В то время как только 7,5% мужчин имеют диагноз бесплодие [26; 29]. Стоит отметить, что ситуация имеет тенденцию к ухудшению [119; 189]. В России 17,5% пар являются бесплодными [20; 7].

В основе развития мужского бесплодия лежат различные факторы, такие как анатомические, физиологические, иммунологические и психологические. Среди заболеваний, предрасполагающих к развитию мужского бесплодия, первое место занимает варикоцеле (в более 30% случаев) [147]. Одной из основных причин развития бесплодия является нарушение целостности гематотестикулярного барьера (ГТБ), при котором, изменяется процесс правильного сперматогенеза. Фоном для поражения ГТБ могут являться инфекции, токсические вещества, травмы и др. [78].

Основное внимание состоянию репродуктивного здоровья стоит уделять в группе детей и подростков, так как до 64% заболеваний, представляющих непосредственную или опосредованную угрозу репродуктивной функции мужского организма, возникают именно в этом возрасте [22].

Учитывая неблагоприятный прогноз последствий данного заболевания, а также тот факт, что варикоцеле диагностируется в основном у молодых людей и школьников, очень важна тщательная его диагностика [30; 39]. В настоящее время особое внимание в оценке фертильности отводят состоянию

гематотестикулярного барьера, которое в свою очередь может быть определено по содержанию клаудина 11, антиспермальных антител, ингибина В и других маркеров [118; 140]. Данный подход может быть актуален при определении степени поражения ГТБ пациентов без выраженной клиники заболевания варикоцеле, а также для оценки степени травматичности хирургического вмешательства и его эффективности.

Из всех маркеров повреждения ГТБ особое внимание заслуживает клаудин 11 в связи с его непосредственной ролью в создании молекулярных связей ГТБ [84; 136; 96]. В настоящее время, в мировой литературе опубликовано много работ относительно роли клаудина 11 при поражении гематотестикулярного барьера, в том числе у пациентов с варикоцеле [136; 140). Однако нет сведений об оценке степени травматизации при проведении его оперативной коррекции. Таким образом, данная работа станет одной из первых изучающих роль клаудина 11 у детей с варикоцеле для оценки состояния ГТБ в дооперационном и послеоперационном периоде, что играет серьезную роль в возможном формировании аутоиммунной инфертильности во взрослом возрасте.

Цель исследования

Определить степень нарушения гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле для научного обоснования проведения оперативного вмешательства, а также длительности катамнестического наблюдения.

Задачи исследования

1. Определить эхографические признаки нарушения структурного и микроциркуляторного состояния яичек до и после проведения хирургического лечения варикоцеле.
2. Изучить корреляцию между уровнем ингибина В и ультразвуковыми данными о микроциркуляции яичек в зависимости от длительности

наблюдения за пациентом до проведения хирургической коррекции варикоцеле.

3. Оценить состояние гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле в до и послеоперационном периодах на основании показателей клаудина 11.
4. Оценить статус гематотестикулярного барьера в отдаленные сроки после хирургической коррекции варикоцеле.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ маркеров нарушения гематотестикулярного барьера и состояния гонад у детей на основании УЗИ яичек с допплерографическим исследованием сосудов до и после оперативных вмешательств по поводу варикоцеле. Выявлена положительная корреляция между индексом резистентности паренхиматозных сосудов яичек, объемом яичек и уровнем ингибина В. Показано, что проведенное оперативное вмешательство не влияет на концентрацию антиспермальных антител и клаудина 11 в сыворотке крови.

Практическая значимость

Использование комплексной оценки макро- и микроциркуляции пораженной гонады, а также маркера функционального состояния клеток Сертоли (ингибин В), маркеров состояния гематотестикулярного барьера (антиспермальные антитела, клаудин 11) позволяет избежать лечебно-тактических ошибок и улучшают результат хирургического лечения. Определение концентрации ингибина В в отдаленном послеоперационном периоде позволяет оценить эффективность проведенной хирургической коррекции, а также репродуктивную функцию данных пациентов в будущем.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения репродуктивного здоровья федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделения уроандрологии и плановой хирургии ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения города Москвы, отделения урологии ГБУЗ «ДГКБ святого Владимира» Департамента здравоохранения города Москвы, а также в учебном процессе кафедры детской хирургии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на шестой Московской областной конференции «Актуальные вопросы детской уроандрологии» (г. Видное 19 ноября 2015), на пятой всероссийской школе по детской урологии-андрологии «Детская урология: настоящее и будущее» (9 апреля Москва 2016), на второй конференции студентов и молодых ученых «Педиатрические чтения» (26 ноября Москва 2016), на третьей научно-практической конференции «Лопаткинские чтения» (17 февраля Москва 2017) и на шестой всероссийской школе по детской урологии-андрологии (7 апреля Москва 2017).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 3 публикации - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Автором лично выполнена основная работа на всех этапах выполнения диссертации: анализ литературных источников, планирование работы,

постановка задач, непосредственное участие и проведение хирургических операций, подготовка материала и участие в проведении лабораторных исследований, а также статистическая обработка результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 106 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, двух глав собственных исследований, главы обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 200 источников, из них – 175 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 36 таблицами, 14 рисунками, а также представлен 1 клинический пример.

Глава 1. Современные представления о варикоцеле у детей (обзор литературы).

1.1 История развития хирургии варикоцеле

История изучения проблемы хирургической коррекции варикоцеле уходит в глубину веков. Впервые о варикоцеле упоминается в трудах Celsius в I в. н. э., он описал расширение вен семенного канатика и отметил связь варикоцеле с атрофией яичка. Позднее, в XIII в., Амбруаз Парэ (1500–1590) описал эту сосудистую аномалию как содержащую “меланхоличную кровь”. В 1856 г. Curling, по некоторым данным британских хирург Barfield, был первым, кто связал варикоцеле с мужским бесплодием. Чуть позже хирурги установили связь между варикоцеле и снижением секреции спермы и ее восстановлением после коррекции недуга [8].

Изучая историю оперативного лечения варикоцеле не стоит забывать о трагическом инциденте, произошедшем в Монпелье 28 октября 1832 года. Профессор хирургии того времени J. Delpech (1772-1832) был убит своим пациентом, страдавшим от атрофии обоих яичек и успешно оперированным им за год до этого. Это событие неоднократно упоминалось в литературе и стало своего рода предостережением для хирургов о более тщательном отборе пациентов для хирургического лечения варикоцеле [139]. Несмотря на стремительное развитие хирургии в 1900-х годах основным принципом лечения варикоцеле оставалась осторожность. До начала 20 века, до тех пор, пока не было достигнуто понимания, что радикальная операция при варикоцеле из мошоночного доступа неправильна и не несет в себе лечебного эффекта, происходило развитие именно этих хирургических методик: скарификации, инъекции, массажи, аппликации металлических или резиновых колец, внешняя компрессия грыжевым бандажем или фиксирующим устройством [139]. Наиболее распространенными хирургическими тактиками были радикальные операции с резекцией части мошонки с различными модификациями: по Cooper [68], по Curling [70], по

Hartmann [95]. Также были популяры хирургические манипуляции без резекции, целью которых было снижение давления крови в сосудах путем формирования колен и петель в семенном канатике или путем обвивания мышц вокруг них [73; 85; 98; 160; 200].

Впервые идея флебэктомии, как патогенетического лечения, в паховом канале принадлежала Narath. Он опубликовал свой опыт удачного лечения 21 пациента, назвав его более предпочтительным перед операциями из мошоночного доступа [137]. Развивая его идею в 1918 году O. Ivanissevich и H. Gregorini предложили проведение операции флебэктомии из пахового доступа [100]. А в 1949 году R. Bernardi предложил суправагинальный доступ [47]. В дальнейшем A. Palomo было разработано ретроперитонеальное лигирование, при котором производилась резекция не только семенной вены, но и артерии [145].

В последние годы место классических оперативных методик занимают манипуляции из малоинвазивного доступа. Одним из них стало антеградное склерозирование по R. Tauber [177]. Кроме этого развиваются такие направления, как лапароскопическое лигирование гонадной вены, микрохирургическая варикоцелэктомия (операция по Мармар с модификациями по Гольштейну), а также чрескожные облитерации, эмболизации, спиральные окклюзии [87; 59; 60].

Относительно лечения варикоцеле у мальчиков до начала 70-х годов 20 века господствовало мнение об отсутствии необходимости лечения данного состояния [157]. Однако исследование Kogan с соавторами заставило хирургов поменять свое мнение. Согласно его сообщению, отмечалось выраженное снижение объема ипсилатерального яичка у пациентов с варикоцеле, что отрицательно влияло на результаты последующего лечения [109]. В настоящее время доказано, что после лечения наблюдается рост как ипси-, так и контрлатерального яичка у детей, по сравнению с не оперированными пациентами [107; 106; 157].

1.2 Эпидемиология и патогенез варикоцеле

1.2.1. Эпидемиология

Варикоцеле является очень распространенным заболеванием среди мужского населения. Большинство исследований показывают преобладание заболеваемости варикоцеле среди молодого мужского населения (выпускники школ, призывники и др.). В общей мужской популяции встречаемость составляет около 15% [35; 186]. В детской популяции варикоцеле наблюдается у 10-15% детей [62; 127]. Согласно крупному исследованию, проведенному Akbay с соавторами, встречаемость варикоцеле среди детского населения составляет 7,2% у мальчиков в возрасте от 2 до 19 лет, причем основное количество случаев приходится на возраст от 11 до 19 лет [30]. Также, Oster с соавторами показал, что варикоцеле не встречается у мальчиков с 6 до 9 лет [141].

По данным всероссийской диспансеризации школьников в 2002 году 36% детей имели заболевания, ведущие к бесплодию. Среди них особенно часто наблюдались: варикоцеле, фимоз, паховые грыжи и др. [3].

Более поздние исследования показывают, что варикоцеле часто встречается также и у мужчин старше 30. Вероятность постановки диагноза в данной категории пациентов составляет 34,7% и увеличивает на 10% с каждой декадой возраста [116; 55].

Среди мужчин с бесплодием варикоцеле встречается в 25-35% случаев, а у мужчин со вторичным бесплодием – в 50-80% [89; 104; 39]. В 1992 году Всемирной Организацией Здравоохранения было проведено исследование, по результатам которого было показано, что 25,4% мужчин с отклонениями в результатах спермограммы, имеют варикоцеле, тогда как у мужчин с нормальной спермограммой, данная патология наблюдалось только в 11% случаев [190]. Аналогичные данные получены и российскими исследователями [17; 6].

Некоторые авторы показали взаимосвязь развития варикоцеле у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. Согласно

сообщению, опубликованному Yasim с соавторами, 72% пациентов, оперированных по поводу варикозной болезни нижних конечностей имели варикоцеле различной степени, что предполагает единую природу развития данных заболеваний – патологию венозных клапанов [196]. По предположению Levinger системная венозная недостаточность может быть причиной обоих патологий, а также возраст-зависимого повышения встречаемости варикоцеле [116].

Существуют данные относительно зависимости обнаружения варикоцеле от индекса массы тела (ИМТ): у мужчин с данным диагнозом ИМТ меньше, чем у мужчин без варикоцеле [40; 120]. Также показано, что встречаемость варикоцеле снижается с ростом ИМТ [94; 138; 155; 181; 33].

В развитии варикоцеле, согласно некоторым исследованиям, играет роль и наследственный фактор. Так у ближайших родственников пациентов с варикоцеле в 34-56% случаев также был диагностирован варикоцеле [158; 131; 86].

Варикоцеле – варикозное расширение вен лозовидного сплетения и семенного канатика, является очень частой патологией, особенно среди мужчин, страдающих бесплодием. Это доказывает тот факт, что варикоцеле играет важную роль в формировании инфертильности у мужчин, особенно молодых. В основе развития данного заболевания лежит несколько факторов.

1.2.2. Основные причины развития

Варикоцеле характеризуется аномальным расширением вен лозовидного сплетения. Причинами идиопатического варикоцеле считается один из 3 факторов: повышение давления в левой почечной вене, наличие коллатеральных венозных анастомозов, ретроградный ток по которым способствует повышению давления в сплетении, а также недостаточность венозных клапанов внутренней спермальной вены [169].

Вторичное варикоцеле развивается при ограничении оттока по венам в связи с наличием опухолевого образования в брюшной полости или в малом

тазу. Таким образом, каждый пациент с варикоцеле должен быть тщательно осмотрен на предмет объемного образования брюшной полости или малого таза, например, почечной карциномы [80; 48; 36]. Неопухолевой причиной развития вторичного варикоцеле является синдром «щелкунчика» – сдавление левой почечной вены верхней мезентериальной артерией [130].

Кроме того, к развитию варикоцеле могут привести аномалии строения соединительнотканного слоя, а также дефекты мышечного слоя семенного канатика. Согласно Shafik у пациентов с варикоцеле наблюдается атрофия коллагеновых волокон, что делает канатик менее резистентным и ведет к расширению вен и стаз [167].

Некоторые авторы утверждают, что повышенное системное артериальное давление во время пубертата может быть причиной повышения давления и в венах лозовидного сплетения. Данная теория основана на том, что большинство варикоцеле манифестируют во время полового созревания - отмечается значительное повышение встречаемости данной патологии к 13 годам [30].

Также патогенез варикоцеле связывают с развитием оксидативного стресса [185]. Ozbek с соавторами показали, что в сплетении отмечается значимое повышение концентрации оксида азота по сравнению с другими периферическими венами [142; 133; 19]. Также было показано значительное снижение концентрации оксида азота в семенной жидкости у пациентов после хирургической коррекции варикоцеле [143]. Была отмечена статистически значимая корреляция между повышением содержания оксида азота, NO-синтазы в семенной жидкости с увеличенным диаметром семенной вены и патологическими показателями спермограммы (пониженная концентрация спермы, пониженная подвижность сперматозоидов) [193; 129; 123; 27].

Существующие теории развития варикоцеле разнообразно, но не существует на данный момент единого мнения о природе данного заболевания. Важно отметить, ключевым звеном патогенеза является

повышение давления в венах лозовидного сплетения, которое в свою очередь может оказывать повреждающее воздействие на гематотестикулярный барьер и приводить к нежелательным последствиям.

1.2.3. Отдаленные последствия

Одним из наиболее неблагоприятных последствий наличия не корригированного варикоцеле у мужчины является его бесплодие. В XX столетии многие хирурги доказали наличие взаимосвязи между “снижением выработки сперматозоидов”, варикоцеле и последующим улучшением фертильности после его коррекции. В 1955 г. Tulloch первым продемонстрировал положительные результаты лечения бесплодия после оперативной коррекции варикоцеле. В настоящее время лечение варикоцеле является самым частым оперативным пособием при мужском бесплодии [8].

Влияние варикоцеле на фертильность доказывают следующие положения, описанные многими исследователями: высокая встречаемость варикоцеле среди бесплодных мужчин, ассоциация варикоцеле и патологических показателей спермограммы, улучшение показателей спермограммы после хирургического лечения варикоцеле [187; 102; 61; 28]. Однако прямая связь между варикоцеле и нарушением мужской фертильности не доказана [78].

Некоторые авторы показывают увеличение спонтанных беременностей в парах, после оперативной коррекции варикоцеле супруга [9]. Однако, многие авторы придерживаются мнения, что данные показатели не должны учитываться при оценке эффективности лечения, так как они очень разнообразны и противоречивы [179]. Также было отмечено, что коррекция варикоцеле не влияет на результаты ИКСИ (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) [148].

Объяснения причин, лежащих в основе патологического процесса, нарушения фертильности мужчин с варикоцеле также разнообразны. В первую очередь это повышение температуры микросреды, в связи с чем

нарушается нормальный сперматогенез. Во-вторых, развитие оксидативного стресса в связи с недостаточностью защитного механизма клеток, нарушения гемодинамики. Это также доказывают исследования концентрации активных форм кислорода, оксида азота и NO-синтазы у пациентов с варикоцеле [164].

1.3. Основные принципы диагностики и лечения варикоцеле

Чаще всего данная патология является бессимптомной, до того, как не обнаруживается факт инфертильности мужчины [67; 74]. Однако у некоторых пациентов отмечается возникновение болевого синдрома (тянущая или ноющая боль), а также чувства тяжести в ипсилатеральном яичке. Сочетание болей и дискомфорта с варикоцеле встречается в 2–10% случаев [150; 78]. Некоторые отмечают наличие атрофии яичка, видимо измененных вен [110].

На основании существующих жалоб и данных объективного осмотра предложена следующая классификация варикоцеле, которая общепринята в настоящее время в клинической практике Dubin [77; 102; 192]:

- субклиническое варикоцеле: не пальпируется и визуально не различимо, диагностируется при ультразвуковом исследовании
- 1 степень: расширенные вены пальпируются при выполнении пробы Вальсавы
- 2 степень: вены пальпируютсятся в покое, но не видны
- 3 степень: вены видны и пальпируется в покое

Согласно рекомендациям Европейской урологической ассоциации варикоцеле чаще всего связан с такими патологическими состояниями, как недостаточный рост и развитие ипсилатерального яичка, боль и дискомфорт, мужская субфертильность, гипогонадизм [102].

Учитывая, что в большинстве случаев пациенты не имеют никаких жалоб относительно своего состояния, важна тщательная диагностика варикоцеле, которая в свою очередь будет сочетать в себе, как методы инструментальной диагностики, так и серологической.

1.3.1. Роль УЗИ в диагностике варикоцеле и оценке морфофункционального состояния яичек

Золотым стандартом диагностики варикоцеле является ультразвуковое исследование с допплерографией (УЗИ-ДГ) [149]. Чувствительность данного метода достигает 97%, а специфичность - 94% [114]. Диагностическим критерием для постановки диагноза является диаметр тестикулярной вены, который при патологии будет составлять более 2,45 мм в покое и более 2,95 мм при проведении пробы Вальсальвы [153]. Согласно Lee с соавторами основным диагностическим критерием является обнаружение множественных вен более 3-3,5 мм в диаметре [114]. При ультразвуковом исследовании расширенные вены представлены извилистыми, анэхогенными, тубулярными структурами, расположенными вдоль семенного канатика [38; 25; 66; 113; 10].

Также необходимо измерение индекса резистентности (ИР). Нормальное значение уровня резистентности капсулярных сосудов лежит в границах от 0,55 до 0,65 [183; 154]. При варикоцеле наблюдается повышение ИР по сравнению со здоровыми яичками [187]. Повышенный индекс резистентности (0,68 и 1,22, по сравнению с контрольной группой 0,64 и 1,07) являются индикаторами нарушения микроциркуляции яичка [183; 166; 15] и коррелируют с патологическими изменениями спермограммы. Следует отметить, что при субклиническом варикоцеле не наблюдается изменений индекса резистентности [31].

В некоторых исследованиях показано пониженное значение индекса резистентности у детей с варикоцеле по сравнению с контрольной группой [11; 2; 13; 182]. Эти несоответствия с результатами других исследований могут быть связаны с различными методиками измерения кровотока (в капсульных сосудах и в паренхиматозных).

Индекс резистентности может быть использован в оценке эффективности оперативного лечения. Так после операции варикоцелэктомии отмечается нормализация значений индекса

резистентности и конечно-диастолической скорости. Однако корреляции между данными параметрами и улучшениями значений спермограммы обнаружено не было [41].

Также при ультразвуковом исследовании мошонки производят оценку объема обоих яичек, которое достоверно снижено у пациентов с варикоцеле. В послеоперационном периоде данный показатель достоверно увеличивается [14].

При ультразвуковом исследовании пациентов с варикоцеле важно помнить о возможном наличии следующих сопутствующих патологий: сперматоцеле (в 3,4% случаев), гипоспадия, грыжи, гидроцеле, фимоз – в 10,9%. У 37,9% пациентов с синдромом варикоцеле, согласно Акрамову с соавторами, были выявлены предрасполагающие анатомические факторы развития заболевания в виде аорто-мезентериальной компрессии левой почечной вены (ЛПВ), стеноза устья ЛПВ, кольцевидной ЛПВ, компрессии левой общей подвздошной вены и аномалии положения нижней полой вены. Данные патологии с большой вероятностью (до 71,9%) могут стать причинами рецидива варикоцеле в связи с развитием левосторонней венозной почечной гипертензии [1].

Ультразвуковое исследование может дать объективную оценку состоянию микроциркуляции яичек, их размеру и величине варикозно-расширенных вен. Данные результаты можно использовать в послеоперационном периоде для оценки течения восстановительного периода.

1.3.2. Хирургическое лечение варикоцеле

В настоящее время известно более 80 методов лечения варикоцеле, включая и консервативные методики [23], но выбор оптимального способа является предметом споров и обсуждений. Хирургическое лечение является методом выбора для лечения пациентов с данной патологией. Согласно рекомендациям Европейской урологической ассоциации оперативное

лечение может быть рекомендовано только пациентам с варикоцеле при наличии клинических его признаков, олигоспермией, бесплодием более 2 лет. Также лечение рекомендуется подросткам с прогрессирующей недостаточностью развития яичек, задокументированной в серии нескольких обследований. Следует отметить, что нет доказательной базы положительного эффекта лечения варикоцеле у бесплодных мужчин с нормальными показателями спермограммы или у пациентов с субклиническим варикоцеле. [102].

У детей проведение хирургической коррекции варикоцеле рекомендовано в скором времени после постановки диагноза, в связи с высоким риском развития бесплодия, а также в связи с улучшением роста и развития яичек у детей и подростков после коррекции патологии [178; 58; 169; 172].

Для оценки эффективности хирургического лечения применяют результаты исследования эякулята (спермограммы), развитие спонтанных беременностей в последующий год. К сожалению, данные методики, с этической точки зрения, могут применяться только у взрослых пациентов. Поэтому для детей единственным методом оценки фертильности и эффективности операции является рост размера яичек при УЗИ-контроле [172; 184; 50].

Все методы хирургического лечения можно разделить на окклюзионные, эндоваскулярные процедуры, проводимые из перкутанного доступа, и оперативные [61]. Среди открытых хирургических методик выделяют операции из пахового доступа – открытое паховое лигирование (операция Иваниссевича), открытое высокое ретроперитонеальное лигирование (операция Паломо), лапароскопическое лигирование и субингвинальная микрохирургическая варикоцелэктомия.

По мнению российский авторов наиболее распространенным является операция по Иваниссевичу, однако вероятность развития осложнений после данного вмешательства составляет до 26,9% [23; 16]. В своем первом

исследовании метода Ivanissevich показал, что рецидивирование наблюдалось у 13,3% пациентов. Среди осложнений отмечались возможное неполное удаление ветви тестикулярной вены [99].

Операция Паломо, по мнению некоторых авторов предпочтительнее перед операцией Иваниссевича, так как несмотря на ее высокую вероятность рецидивирования (11,6 – 29%), отмечается лучшее течение раннего послеоперационного периода (уменьшение количества осложнений, большая удовлетворенность пациентов) [37; 145].

В век малоинвазивных технологий некоторые хирурги предпочитают лапароскопическое лигирование тестикулярной вены. При сравнении результатов данного метода с традиционными было показано, что несмотря на более длительную продолжительность оперативного вмешательства, требования в обезболивании в послеоперационном периоде ниже. Кроме того, после подобной операции наблюдаются аналогично удовлетворительные показатели спермограммы, как и после открытых операций [162; 88]. Вероятность рецидивов составляет 3-7% случаев. Среди возможных осложнений выделяют: повреждение тестикулярной артерии или лимфатических сосудов, нервных сплетений, легочную эмболию, перитонит, кровотечение, боль в послеоперационном периоде [126; 174; 102]. В недавних исследованиях среди осложнений описывают возникновение в послеоперационном периоде гидроцеле, эпидидимита. Причем противоречивыми остаются мнения о предпочтении лапароскопии традиционным методикам в связи с высокой вероятностью развития в послеоперационном периоде данных состояний (от 5 до 20%) [105; 44].

Согласно российским публикациям лапароскопическому методу отдают предпочтение перед открытыми операциями, в связи с его лучшими послеоперационными результатами (укорочение времени госпитализации, снижение вероятность рецидивирования, снижение количества осложнений) [25].

В детской хирургии данный метод широко применяется в связи с низкой вероятностью развития осложнений, высокой эффективностью лечения и др. [62; 52; 88]. Согласно одному из мета-анализов лапароскопическое лигирование показывает аналогичные результаты по вероятности развития рецидивов, формирования гидроцеле в послеоперационном периоде, как и лигирование из открытого доступа [79; 52; 43]. Одним из самых распространенных осложнений, вероятность развития которого у детей описывается от 3 до 20%, является формирование гидроцеле [79; 165; 43; 88].

Микрохирургическая субингвинальная варикоцелэктомия, или операция Мармара, заключается в лигировании и пересечении варикозно-расширенной вены из разреза длиной не более 2-3 см с использованием микрохирургического оборудования. Преимуществами данного метода является возможность выполнения оперативного вмешательства под спинальной или местной анестезией (у взрослых), а также низкая вероятность развития рецидивов и осложнений [49; 124; 114;], улучшение симптоматики при болезненном варикоцеле [108], улучшение показателей спермограммы в более, чем 70% случаев [5; 114). Единственным недостатком некоторые авторы считают длительность операции [168]. Согласно ряду авторов, микрохирургический метод лечения варикоцеле является золотым стандартом для пациентов с этим диагнозом [91; 199; 127]. Вероятность формирования рецидивов минимальна и составляет 0,8-4%. Среди возможных осложнений описаны формирование гидроцеле, гематомы [87; 101; 187).

Данная методика является на сегодняшний день и золотым стандартом лечения варикоцеле у детей и подростков [127]. Многие авторы показывают высокую эффективность проведения данного оперативного вмешательства у детей с задержкой роста яичек и низкую вероятность развития осложнений (1,6%-6% случаев) [163; 195;]. Помимо эффективности и безопасности операции основными преимуществами является короткий

восстановительный период, который позволяет выписать ребенка домой в день операции [163;195]. Однако, согласно мета-анализу Park с соавторами, данная методика не имеет широко распространения в детской хирургической практике, в связи с мелким калибром сосудов и техническими трудностями проведения операции [146].

Микрохирургическая коррекция варикоцеле с наложением межсосудистого анастомоза является одной из немногих патогенетически обоснованных методов, улучшает результаты оперативного лечения, однако является очень технически сложным, что ограничивает широкое распространение его применения. Технические сложности заключаются в необходимости формирования анастомозов на венах диаметром менее 2 мм [18; 4].

При анализе нескольких методик стоит обратить внимание, что по сравнению с традиционной хирургией микрохирургические операции показывают лучшие результаты по данным спермограммы в послеоперационном периоде: повышение подвижности сперматозоидов, плотности [187; 4].

После микрохирургической операции наблюдается более выраженная нормализация индекса резистентности при УЗИ-ДГ и индекса пульсативности, чем после лапароскопической операции [198].

Согласно европейским рекомендациям в настоящий момент микрохирургические операции являются наиболее эффективными и влекут за собой наименьшее количество осложнений [75; 102].

Другую группу хирургических тактик представляют окклюзионные методики, среди них выделяют антеградную, ретроградную склеротерапию и ретроградную эмболизацию. Самые ранние оценки результатов данных методик показывали невысокие показатели рецидивирования (3,8-10%) и развития осложнений. Среди осложнений выделяли возникновение тестикулярной атрофии, гематомы мошонки, эпидидимита, персистирующего тромбофлебита, миграции или неправильной постановки

эмбола и др. [176; 171; 115; 170]. Такое разнообразие осложнений можно связать с особенностью склерозантов. С целью вызвать облитерацию расширенных вен ранее в них вводились растворы сулемы, хинина с уретаном, гипертонические растворы салицилового и хлористого натрия, настойка йода, спирт. Лечение сопровождалось многочисленными осложнениями: гидроцеле, фиброз, атрофия яичка. В связи с чем, в настоящее время предпочтительно использование спиралей из платины или нержавеющей стали или эмболизирующие агенты (натрия тетрадецил сульфат, адгезивные полимеры).

Согласно Cassidy с соавторами для пациентов с левосторонним варикоцеле методом выбора является перкутанная окклюзия, в то время как пациентам с двусторонним варикоцеле показано микрохирургическое лечение в связи с большой степенью (13-19,3%) неудачной эмболизации правой тестикулярной вены [56]. Вероятность развития рецидивов после проведения данных манипуляций невелика и составляет 2-4%. Осложнения же наблюдаются редко средней степени тяжести, вероятность их возникновения составляет от 0 до 11%. Среди возможных осложнений описывают чаще всего развитие тромбофлебита при использовании склерозанта [72; 31]. По данным анализа Halpern с соавторами риск рецидивирования может составлять до 24%, причем зависит от умения хирурга [93]. Также, как и после других оперативных вмешательств наблюдается положительная корреляция с улучшениями показателей спермограммы: улучшение подвижности, продолжительности жизни сперматозоидов, процентное содержание нормальных сперматозоидов и др. [156; 175; 46].

Российский опыт применения склерозирования свидетельствует о быстроте метода и легкости течения послеоперационного периода: не требует госпитализации и общей анестезии, малотравматичен и легко переносится пациентами. Вероятность развития осложнений аналогичны мировой статистике и составляет 0,4-0,5% [24]. Отдаленные результаты

эмболизации также очень высоки. Улучшение показателей спермограммы, восстановление фертильности происходило в более 70% случаев, а спонтанная беременность наступала в 35% [9]. Однако по мнению других российских клиницистов, лапароскопическое лигирование гонадной вены и рентгенэндоваскулярная склеротерапия не дают возможности исчерпывающей коррекции венозного сброса за счет оставления мелких резидуальных вен и v. Cremasterica, что приводит к венозному стазу, угнетению сперматогенеза, фиброзу и атрофии яичка [21].

Существует ряд работ, поставивший своей целью определение более оптимального и предпочтительного метода оперативного вмешательства среди всех. Согласно мета-анализу, опубликованному в 2009, операция по Паломо, по сравнению с другими методиками, обладает большей вероятностью рецидивирования (15% всех случаев) и наибольшей вероятностью формирования гидроцеле в послеоперационном периоде (8,24% случаев) [60].

Существующие методики лечения варикоцеле очень разнообразны, обладают высокой эффективностью, улучшают показатели сперматогенеза у инфертильных мужчин. Однако, они могут являться травматическим фактором воздействующим на гематотестикулярный барьер.

1.4. Понятие о гематотестикулярном барьере

Термин «гематотестикулярный барьер» впервые был введён в литературу B. Setchell в 1967 г. Предположение о существовании ГТБ появилось в связи с отсутствием окрашивания семенных канальцев после введения в кровеносное русло красящего вещества, а также отсутствием прохождения различных веществ не только через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, но и в семенники [64].

Гематотестикулярный барьер является не просто границей сперматогенного эпителия с кровью. Фактически ГТБ формируется за счет плотного контакта клеток Сертоли, который делит сперматогенный эпителий

на 2 слоя – базальный и апикальный [135]. Барьер представляет собой сложную и динамическую структуру, которая состоит из 3 компонентов: анатомического, физиологического и иммунологического [128]. Анатомо-физиологический компонент представлен плотными контактами клеток Сертоли, базолатеральными и апикальными мембранами; физиологический включает в себя белки-транспортеры, каналы и др. [128].

Разделение ГТБ на 2 слоя необходимо для создания необходимого микроокружения для правильного сперматогенеза, иммунологического отграничения развивающихся сперматид от циркулирующей крови. В апикальной части происходит мейоз, спермиогенез и спермиация, тогда как дальнейшее деление и дифференцировка в прелептотеновые сперматоциты – в базальной. [135; 146].

Гематотестикулярный барьер состоит из нескольких межклеточных соединений: плотный контакт, щелевидные контакт и плотная адгезия. Причем, следует отметить, что белки, участвующие в создании данных контактов, участвуют в поддержании целостности всего барьера [63, 64]. При дефекте данных белков может развиваться иммунный ответ на незрелые половые клетки, что в свою очередь, может приводить к нарушению сперматогенеза и, в конечном итоге, к инфертильности. Среди данных соединений исследованы: клаудин 11, окклюдин, белок щелевидного контакта альфа-1 и др. [134; 92; 194; 197].

Основные функции гематотестикулярного барьера можно разделить на защитную и поддерживающую. Защитная функция представлена барьерной и иммунологической защитой. В первую очередь, ГТБ защищает первичные сперматоциты и гаплоидные сперматиды от потенциально вредных химических агентов путем ограничения транспорта молекул из просвета канальцев в предпросветный слой. ГТБ ограничивает транспорт биомолекул и субстанций через клетки Сертоли (вода, электролиты, ионы, нутриенты, гормоны) в апикальную область. В связи с тем, что герминативный эпителий не содержит кровеносных сосудов и нервов, ГТБ регулирует таким образом

поступление веществ необходимых для правильного развития сперматид в особом микроокружении [135; 173].

Гематотестикулярный барьер создает также иммунологическую защиту экспрессирующих аутоантигены созревающих сперматид [83]. Данная функция заключается в супрессии некоторых генов, которые смогут экспрессироваться в развивающихся клетках и, таким образом, в предотвращении образования антиспермальных аутоантител [82; 125].

1.4.1. Маркеры нарушения ГТБ

Среди маркеров повреждения гематотестикулярного барьера хорошо исследованы клаудин 11, ингибин В и антиспермальные антитела.

Клаудин 11 – это белок семейства клаудинов, который является компонентом клеточной мембраны и играет роль в межклеточном взаимодействии. В начале 21 века было установлено, что в основном клаудин 11 экспрессируется в ткани головного мозга и яичках. Благодаря иммунофлуоресцентной микроскопии было показано, что данный белок является основным компонентом плотного контакта миелиновых клеток, а также клеток Сертоли [132]. В ряде работ было показано, что в центральной нервной системе он участвует в обеспечении миграции и пролиферации олигодентроцитов [54; 180]. Однако, в ряде экспериментальных исследований на мышах, неспособных синтезировать клаудин 11, наблюдались как грубые неврологические дефекты (слабость задних конечностей), так и нарушения репродуктивной системы (мужские особи были стерильны) [90]. Таким образом были получены данные о роли клаудина 11 в формировании ГТБ. Гематотестикулярный барьер образован плотным контактом клеток Сертоли и регулируется следующими молекулами: трасформирующий фактор бета 3, окклюдин, протеин киназа А и др. [117]. Клаудин 11 отвечает за формирование самого межклеточного контакта, так что при дефекте белка происходит снижение функции плотных контактов в 2 раза [121] и разобщение ГТБ [84]. Это доказывает и то, что при

различных патологиях, таких как интраэпителиальная неоплазия, гипосперматогенез, остановка сперматогенеза клаудин 11 распределяется внутри цитоплазмы вне контактов [84; 136; 96]. Взаимодействие клаудинов на поверхности эпителиальных клеток обеспечивают барьерную функцию данной ткани [111].

По результатам исследования экспрессии мРНК клаудина 11 в яичках мужчин с обструктивной и необструктивной азооспермией было показано наличие аномальных паттернов экспрессии гена данного белка у мужчин с необструктивной азооспермией, что может свидетельствовать о участии дезорганизации экспрессии клаудина 11 в нарушении правильного сперматогенеза [65]. В дальнейшем были проведены экспериментальные исследования на мышах, посвященные изучению изменений гематотестикулярного барьера на основании экспрессии клаудина 11 при варикоцеле. Было показано, что содержание мРНК и самого белка больше в клетках мышей с варикоцеле. Также нарушено расположение белка в клетках Сертоли. В отличие от клеток яичек здоровых мышей, где они располагаются по периферии, в клетках Сертоли яичек с варикоцеле отмечалось диффузное расположение клаудина 11 в цитоплазме [140]. Данные результаты свидетельствуют о нарушении ГТБ при развитии варикоцеле. Кроме того, было отмечено значимое повышение экспрессии клаудина 11 у пациентов со сниженным сперматогенезом, в связи с нарушением созревания и разрушения сперматозоидов [136].

Другим важным маркером поражения ГТБ являются антиспермальные антитела (АСАТ). Роль антиспермальных антител в развитии мужского бесплодия была впервые показана Rumke и Wilson в 1954 году [161; 188]. К настоящему времени, механизмы образования антител до конца не ясны, но многие патологии яичек связаны с их образованием [112]. Согласно Manzoor с соавторами, АСАТ являются чувствительным маркером инфертильности (чувствительность – 75%, специфичность 93,1%) [118]. Кроме того, наблюдается выраженная зависимость снижения подвижности

сперматозоидов (и других показателей спермограммы) с ростом концентрации данных антител [69; 32].

У пациентов с варикоцеле наличие антиспермальных антител отмечают в 30% случаев, тогда как у бесплодных мужчин без варикоцеле – в 40%. Данные антитела могут обнаруживаться и у здоровых мужчин с вероятностью до 30% [51; 103; 34]. Следует отметить, что после проведения хирургической коррекции варикоцеле уровень антиспермальных антител снижается, что положительно влияет на качественные показатели спермы такие, как концентрация, подвижность сперматозоидов и их нормальная морфология, а так же способствует снижению оксидативного стресса. [81; 76]. По результатам, полученным российской группой ученых, у пациентов без АСАТ в 2,5 раза лучше показатели подвижности сперматозоидов [53], а также их количества и морфологии [51]. После микрохирургической варикоцелэктомии антитела обнаруживались у 16% пациентов, причем у тех мужчин, которые были АСАТ-положительными (половина случаев) не наблюдалось снижения концентрации антител. Случаи беременности в последующий год после операции было в 2,8 раз выше у мужчин без АСАТ. Таким образом, можно предположить, что антиспермальные антитела снижают эффективность операции на восстановление репродуктивной функции [53].

Ингибин В (ИВ) – особый протеин, который синтезируется в основном клетками Сертоли в яичках. Он контролирует секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по принципу отрицательной обратной связи. У бесплодных пациентов наблюдается четкая корреляция между повышением уровня ФСГ и снижением ИВ. С понижением уровня последнего связано и снижение размера яичек и количественных показателей спермы [122].

Аналогично АСАТ, ингибин В является чувствительным маркером сперматогенеза и инфертильности (чувствительность – 75%, специфичность 93,1%) [118; 152]. Согласно многочисленным исследованиям, базовые

уровни ингибина В у пациентов с варикоцеле и здоровых составили 109 пг/мл [159]. Причем после хирургической коррекции, многие авторы отмечают выраженное увеличение показателей сывороточного ингибина В, что также положительно коррелировало с показателями сперматогенеза (плотность, нормальная морфология, подвижность) [151; 144; 14; 12]. На основании этого, ИВ может использоваться в качестве показателя мужской фертильности (значение более 80 пг/мл) [118; 71]. Изменение спермального ингибина В имеет схожую корреляционную кривую с ингибином плазмы [97]. Однако в некоторых исследованиях показана обратная корреляция: значимой разницы обнаружено не было [57; 45], или показано значимое снижение ингибина В после перкутанной хирургической коррекции [42].

Клаудин 11, ингибин В, антиспермальные антитела являются важными показателями поражения гематотестикулярного барьера. Результаты многочисленных исследований указывают, что они могут быть важным показателями эффективности и травматичности проведенного оперативного вмешательства.

Таким образом, варикоцеле является частой патологией, пик встречаемости которой приходится на подростковый возраст. Без отсутствия соответствующего лечения риск возникновения бесплодия у мужчин резко увеличивается. Это может быть доказано тем фактом, что встречаемость варикоцеле у мужчин с бесплодием очень высока.

Патофизиологические основы данной взаимосвязи остаются причиной научных споров, однако существуют исследования, показывающие непосредственную роль нарушения гематотестикулярного барьера в развитии бесплодия. В свою очередь, одной из главных причин повреждения ГТБ называют повышение давления в венах лозовидного сплетения.

В настоящее время существует множество хирургических методов коррекции варикоцеле. Среди них у детей широко применяются открытые операции (по Иваниссевичу), микрохирургические и лапароскопическое лигирование. Данные методики показали высокую эффективность, как в

лечении взрослых, так и детей: в послеоперационном периоде улучшаются ультразвуковые показатели состояния паренхимы яичек, показатели спермограммы, а также такие маркеры состояния гематотестикулярного барьера, как клаудин 11, ингибин В.

Клаудин 11 является непосредственным звеном, формирующим плотный контакт гематотестикулярного барьера. При протекающем патологическом процессе в яичках было отмечено изменение его распределения в клетках Сертоли у взрослых мужчин. Полученные результаты смогли показать высокую специфичность и чувствительность клаудина 11 в качестве маркера изменения ГТБ. Однако, в настоящее время, нет данных о результатах подобных исследований в детской популяции. Изучение корреляции изменения концентрации при варикоцеле у детей в до и послеоперационном периоде не только сможет помочь в оценке степени повреждений гематотестикулярного барьера, но и определить эффективность и травматичность хирургического вмешательства. Дальнейшее исследование изменения концентрации клаудина 11 у детей также помогут включить данный маркер в протокол диагностики варикоцеле.

Глава 2. Объем и методы исследования

2.1 Характеристика обследованных больных

В соответствии с задачами диссертационной работы было обследовано 96 детей. Из них 76 больных с левосторонним варикоцеле третьей степени и 20 детей группы сравнения.

Возраст обследуемых варьировал от 11 до 17 лет. Исследование проводилось с октября 2014 года по сентябрь 2017 года. Научная работа выполнялась в отделении репродуктивного здоровья Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор А.А. Баранов).

У всех 76 детей в возрасте от 11 до 17 лет в основной группе диагностировано левостороннее варикоцеле 3 степени. Среди этих пациентов 5 человек (7%) активно предъявляли жалобы на тянущие боли в области мошонки и увеличение вен левой половины мошонки, еще. В остальных случаях (93%) варикоцеле выявляли при профилактических осмотрах в школе или на поликлиническом приеме у хирурга или уролога.

Среди перенесших хирургическую коррекцию – у 38 детей (50%) длительность от момента выявления заболевания до оперативного лечения составляла более 6 месяцев, еще у 38 детей (50%) – менее 6 месяцев. 33 детям (43%) проведена операция по методике Иваниссевича, 36 детям (47%) операция Мармара, 7 детям (10%) выполнено лапароскопическое лигирование левой яичковой вены.

Группу сравнения составили здоровые подростки в возрасте от 11 до 17 лет (n=20) с отсутствием хирургической патологии органов мошонки и стадией полового развития Tanner 4-5.

В ходе проведенного обследования сопутствующей андрологической патологии у данных пациентов не выявлено.

Основным методологическим подходом работы явилось комплексное изучение подростков с варикоцеле, обследованных по единому плану, включавшему в себя: общеклинические данные, УЗИ органов мошонки с допплерографией, определение маркеров поражения гематотестикулярного барьера (ингибин В, антиспермальные антитела, клаудин 11) иммуноферментным методом. Комплекс исследований проводился до оперативного лечения, а также через 1 и 6 месяцев после него.

2.2 Методы исследования детей с варикоцеле

Все исследования сыворотки крови проведены с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специальных наборов реагентов в лаборатории экспериментальной иммунологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, заведующий лабораторией д.м.н. Н.А. Маянский.

Метод ИФА предназначен для определения концентрации различных соединений в биологических жидкостях. Принцип метода основан на образовании специфических комплексов антиген-антитело с последующей визуализацией результатов реакции с помощью ферментной обработки субстрата. Метод имеет высокую чувствительность и специфичность, позволяет получать точные количественные результаты. Принципиальная схема метода представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Основные этапы иммуноферментного анализа

- На твердой фазе тест-системы фиксированы антитела к изучаемому аналиту (используется 96-луночный планшет).

- Далее в лунки планшета вносят исследуемые растворы биологических жидкостей.

- Происходит образование комплексов антиген-антитело. Проводится отмывка от не связавшихся компонентов.

- Далее вносятся антитела второго этапа, коньюгированные с ферментом, следует этап инкубации. Связывание вторых антител пропорционально связыванию исходного образца (и зависит от концентрации антигена).

-После этапа промежуточной отмывки в систему вносится субстрат для окончательного проявления продукта реакции. Субстрат перерабатывается ранее связавшимся ферментом, формируется окраска пробы, по интенсивности которой можно судить о концентрации определяемого аналита в исходном материале. Для этого измеряется оптическая плотность раствора.

- В каждой постановке используется несколько разведений стандартного раствора определяемого аналита, что позволяет построить калибровочную кривую.

- В результате сравнения показателя оптической плотности раствора каждой испытуемой лунки с калибровочной кривой вычисляется точная концентрация исследуемого вещества.

При проведении исследований в рамках данной работы использованы следующие наборы реактивов:

Для определения концентрации ингибина В использовалась тест-система: Inhibin B Gen II ELISA, «BECMAN COULTER», США.

Концентрацию антиспермальных антител оценивали с помощью тест системы: SPERMA-ANTIKÖRPER-ELISA (SPERM-ANTIBODY-ELISA) «BIOSERV DIAGNOSTICS», Германия.

Тест-система для определения концентрации белка клаудин 11: Claudin 11 (CLDN11), «Cloud-Clone Corp.», США.

УЗИ органов мошонки проводилось на аппарате Voluson E8 Expert (G E) мультичастотным линейным датчиком 10-16 МГц в реальном режиме

времени в отделении ультразвуковой диагностики (руководитель – к.м.н. Г.В. Ревуненков). Данное исследование в В-режиме позволило провести оценку состояния размеров, контуров яичек, объем тестикул в $см^3$ по формуле: V= 0,523 x h x d^2, h- длина яичка, d- толщина яичка (размеры в см). (рисунок 2).

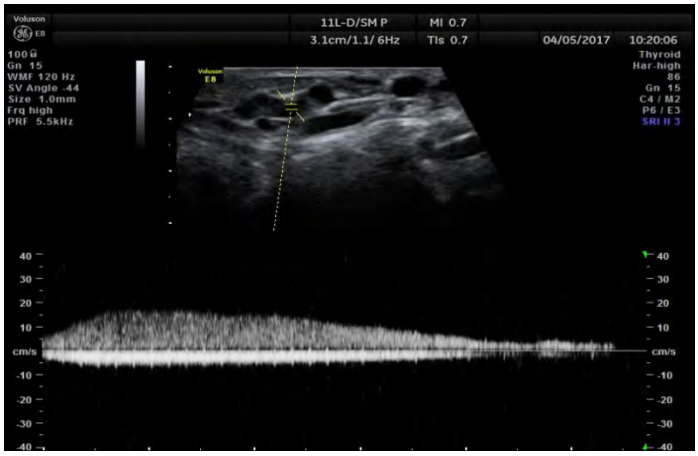


Рисунок 2. Ультразвуковая картина расширенных вен гроздьевидного сплетения

В режиме цветного допплеровского картирования определялось наличие венозного рефлюкса в сосудах гроздьевидного сплетения в клино – и ортостазе представлено на рисунке 3.



Рисунок 3. Патологический венозный рефлюкс при пробе Вальсальвы в режиме допплерографии

В режиме импульсной допплерометрии оценивался индекс резистентности (отношение разности пиковой систолической и конечной

диастолической скорости к пиковой систолической скорости кровотока) паренхиматозных сосудов тестикул. В норме у здоровых подростков он составляет 0,62 ±0,04 (рисунок 4).



Рисунок 4. Ультразвуковая картина паренхиматозных сосудов яичка

Анализ данных включал в себя расчет средних значений для параметрических данных, медиан для непараметрических шкал, стандартных отклонений, ошибок средних, минимума, максимума. Ввиду малого объема выборки и отличия распределений от нормального, применялись непараметрические критерии. Для сравнения средних величин – критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, Краскалла-Уоллеса. Для корреляций рассчитывался коэффициент Спирмена. Для оценки значимости применялась двухсторонняя оценка асимптотической вероятности p с нотацией градаций: значимая - * ($p < 0.05$), высоко значимая - ** ($p < 0.01$), максимально значимая - *** ($p < 0.001$). Для анализа данных применялись программные пакеты статистической обработки данных «Microsoft Office Excel 2016» и «R 3.3.3»

Глава 3. Клиническая характеристика больных с варикоцеле

3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов

В группу наблюдаемых с левосторонним варикоцеле III степени входило 76 мальчиков в возрасте от 11 до 17 лет. У всех детей половое развитие соответствовало 4-5 стадии по классификации Tanner.

46% детей соответствовало 4 стадии, для которой характерны следующие признаки: утолщение и удлинение полового члена, головка полового члена начинает приобретать форму, более выраженная пигментация и увеличение размеров мошонки, оволосение у корня полового члена и лобка. 54% подростков соответствовали 5 стадии, при которой внешний вид наружных половых органов соответствует таковому у взрослых мужчин с более густым оволосением и распространением его на внутренней поверхности бедер.

Чаще всего пациенты предъявляли жалобы на «образование» в левой половине мошонки (18%) и тянущие боли внизу живота при физической нагрузке (6%). Диагноз устанавливался после прохождения подростком диспансеризации либо после самостоятельного обращения к хирургу или урологу. 62 ребенка (82%) жалоб не предъявляли, патология была выявлена при проведении профилактических осмотров или при обращении за медицинской помощью по другим поводам.

Средний срок от выявления патологии составил 5,45 мес., в том числе менее 3 месяцев -16 детей, от 3 до 6 мес. -22 ребенка, от 6 месяцев до 1 года – 38 детей.

Всем пациентам до поступления в отделение предварительно проводилось общеклиническое обследование, включающее общеклинические лабораторные исследования и необходимую подготовку к оперативному лечению (общий анализ крови, общий анализ мочи, определение основных биохимических показателей, группа крови и резус-фактор, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, исследование системы гемостаза.

Специальные методы диагностики включали ультразвуковое исследование органов мошонки, при котором определялись – размеры гонад, структура паренхимы, диаметр вен семенного канатика в покое и при пробе Вальсальвы, индекс резистентности паренхиматозных сосудов яичек. На основании ультразвуковых данных вычислялся объем яичка по формуле: V= 0,523 x h x d^2, h- длина яичка, d- толщина яичка (размеры в см). Направление кровотока – антеградное или ретроградное - определялось при проведении УЗИ в режиме допплеровского картирования.

3.2 Оперативное лечение варикоцеле

После проведения УЗИ органов мошонки и лабораторной диагностики определялась тактика лечения пациентов.

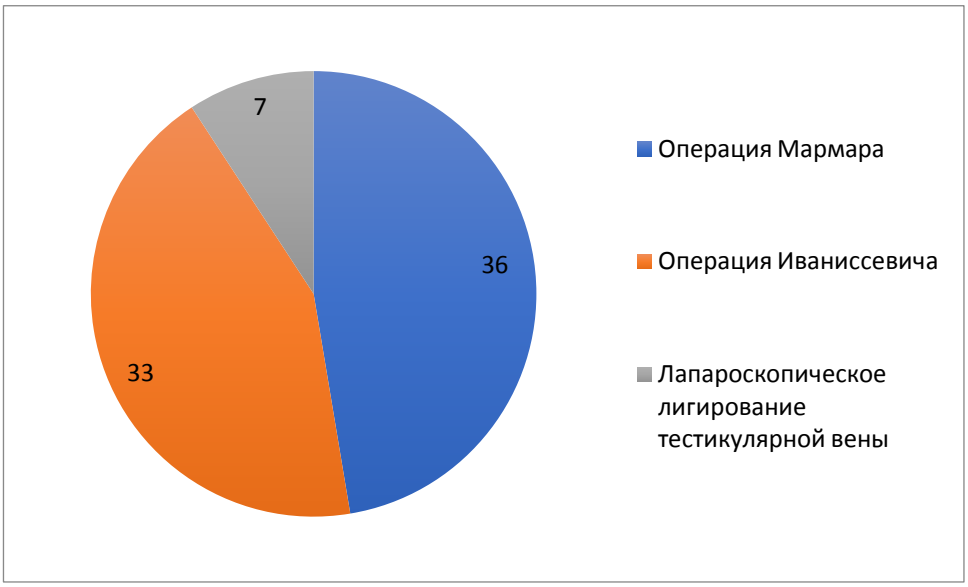


Рисунок 5. Распределение пациентов в зависимости от методики оперативного лечения.

Хирургическая коррекция пациентам до поступления в клинику не проводилась. Методами оперативного лечения являлись микрохирургическая операция Мармара, операция Иваниссевича, и лапароскопическое лигирование тестикулярной вены. Выбор конкретного метода лечения зависел от выполняющего операцию хирурга.

Преимущественно нами применялась микрохирургическая операция по методике Мармара (47%) как наиболее современная и являющаяся на сегодняшний день «золотым стандартом» хирургического лечения варикоцеле у детей и взрослых.

Основной принцип такой операции заключался в выделении стволов тестикулярной вены на уровне наружного пахового кольца, с последующим их лигированием в двух местах не рассасывающимся шовным материалом Капрон 2/0 и пересечением вены между лигатурами. При проведении операции по этой методике использовалась специальная оптика с 3,5-кратным увеличением, что обеспечило большую селективность при выделении ветвей тестикулярной вены. Таким образом, исключалась случайная перевязка лимфатических сосудов, что позволило минимизировать вероятность возникновения осложнение в виде водянки оболочек яичка. Послеоперационный болевой синдром был выражен слабо.

Методика Иваниссевича применялась на начальных этапах исследования как операция выбора хирурга. Несмотря на общую направленность действий во время выполнения операции Мармара и операции Иваниссевича при выполнении последней неизбежно выполнялось разведение мышц передней брюшной стенки. Основной этап операции проводился в забрюшинном пространстве, что могло повлечь за собой повышение шансов повреждения органов забрюшинного пространства. Также проводилось лигирование вены в двух местах и пересечение ножницами между лигатурами. Болевой синдром в послеоперационном периоде был более выражен в связи с особенностями доступа.

Лапароскопическое лигирование, также как и операция Мармара, является современным методом лечения варикоцеле. Уровень перевязки тестикулярной вены при лапароскопическом лигировании соответствовал таковому при операции Иваниссевича. В отличие от последней, при выполнении лапароскопического лигирования тестикулярная вена не

пересекалась, а только перевязывалась. Преимуществом данной методики является малая инвазивность и крупное оптическое увеличение, что позволяло снизить риски возможных осложнений.

По данным зарубежной и отечественной литературы, на сегодняшний день эффективность лапароскопического лигирования тестикулярной вены соответствует около 90%. Нежелательными явлениями при этом методе оперативного лечения являются довольно высокий процент возникновения водянки оболочек яичка (5-15%), возможность развития пневмоскротума (2,4%), а также имеется риск повреждения органов брюшной полости при установке троакаров. Операция по методике Иваниссевича имеет эффективность, аналогичную лапароскопическому лигированию – 90%, но при этом методе лечения возникает довольно высокий риск развития водянки оболочек яичка (4-30%), чаще наблюдаются рецидивы варикоцеле (частота по данным разных авторов составляет около 13%), а также не исключается случайное повреждение яичковой артерии. В связи с этим, оперативное лечение по методике Иваниссевича на сегодняшний день выполняется все реже. Наиболее близкой к абсолютной эффективности (около 95%) является операция Мармара с минимальным на сегодняшний день риском развития возможных осложнений и максимальной избирательностью при лигировании и пересечении тестикулярной вены.

3.3. Результаты ультразвуковых исследований органов мошонки у детей на разных этапах наблюдения

3.3.1. Измерение объема яичка

Средние показатели объема яичка у мальчиков разных возрастных групп входящих в исследование (согласно данным литературы) составляют 8,6 $см^3$ (4,3-22,1 $см^3$).

При обследовании наших пациентов полученные результаты полностью соответствовали известным возрастным нормам, за исключением трех детей у которых объем левого яичка был меньше чем справа. Также у них выявлен реверсивный кровоток в венах гроздьевидного сплетения и снижение индекса резистентности мелких паренхиматозных сосудов левого яичка до 0,53.

Ультразвуковое исследования являлось также основным методом контроля состояния тканей яичка в послеоперационном периоде. Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная оценка объема яичка слева и справа в разные сроки наблюдения у всех пациентов

	Объем яичка слева ($см^3$)			**Объем яичка справа** ($см^3$)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	9,76 ±0,58	10,17 ±0,56	10,53 ±0,546	10,96 ±0,614	11,47 ±0,594	11,88 ±0,587
Медиана	9,01	9,71	9,89	10,63	11,19	11,46
(Q1-Q3)	6,96-11,67	7,21-12,27	7,46-12,59	7,87-13,58	8,51-14,25	8,81-14,88
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

В процессе наблюдения за детьми после операции выявлены следующие закономерности. Объем яичка слева до оперативного лечения был меньше чем справа. После хирургической коррекции выявлено увеличение объема как яичка на стороне поражения, так и контралатерального органа, но даже

через 6 месяцев после операции размер левой гонады оставался меньше, чем справа.

В целом в процессе наблюдения за оперированными детьми в течение 1 месяца отмечена отчетливая тенденция, а к сроку наблюдения 6 месяцев – статистически достоверное увеличение объема яичка на пораженной стороне, что свидетельствует о нормальном развитии органа после операции.

При анализе изменения объема яичка в зависимости от полового развития по классификации Tanner существенных различий между группами детей с половым развитием соответствующим Tanner 4 и Tanner 5 не получено. Сравнительная характеристика приведена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Сравнительная оценка объема яичка слева и справа в разные сроки наблюдения у пациентов в стадии полового развития Tanner 4

	Объем яичка слева ($см^3$)			**Объем яичка справа** ($см^3$)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	7,04 ±0,59	7,61 ±0,61	8,22 ±0,62	8,31 ±0,62	8,97 ±0,581	9,62 ±0,606
Медиана	6,88	7,1	7,62	8,59	8,87	9,21
(Q1-Q3)	5,66-9,12	5,99 -9,5	6,79-9,89	5,94-11,17	6,55-12,09	7,26-12,34
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Таблица 3

Сравнительная оценка объема яичка слева и справа в разные сроки наблюдения у пациентов в стадии полового развития Tanner 5

	Объем яичка слева ($см^3$)			**Объем яичка справа** ($см^3$)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	11,9 ±0,6	12,2 ±0,61	12,4 ±0,62	13,1 ±0,63	13,5 ±0,79	13,8 ±0,74
Медиана	9,89	10,66	11,09	11,92	12,27	12,95
(Q1-Q3)	9,01-14,41	9,31-14,88	9,66 -15,5	10,05-16,09	10,37-16,55	10,66 -16,08
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Как у детей в стадии Tanner 4, так и в стадии Tanner 5, выявлено достоверное увеличение объема яичка на стороне поражения, так же как и здорового яичка после проведенного хирургического лечения. Стоит отметить, что изначально левое яичко было уменьшено в обоих группах наблюдения, что мы связываем с негативным влиянием заболевания на рост органа.

Выбор методики оперативного лечения определялся в каждом случае индивидуально в зависимости от навыков оперировавшего хирурга. Изначально применялась методика Иваниссевича как наиболее распространенная, затем методом выбора стала операция Мармара в связи с меньшей инвазивностью и минимизированными рисками развития осложнений. Поскольку группы не рандомизировались и оперативное лечение проводилось в разное время, а у детей, которым выполнялось лапароскопическое лигирование тестикулярной вены изначальные размеры

гонад отличались чуть меньшими показателями, то мы оценивали непосредственно динамику изменения объемов яичек. Во всех трех группах она была положительной.

При оценке ультразвукового контроля объема яичка в зависимости от метода оперативного лечения, получена однотипная картина увеличения размеров и объема яичка через 1 и 6 месяцев после хирургической коррекции (результаты приведены в таблицах 4 и 5).

Таблица 4

Результаты ультразвукового контроля объема яичка у детей, оперированных по методике Иваниссевича

	Объем яичка слева ($см^3$)			**Объем яичка справа** ($см^3$)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	11,67 ±0,6	11,96 ±0,6	12,06 ±0,62	12,77 ±0,63	13,18 ±1,103	13,32 ±1,062
Медиана	9,78	10,88	11,09	11,64	12,88	13,46
(Q1-Q3)	7,5-14,33	8,44-15,04	8,12-15,75	8,38-16,38	8,87 -17,03	9,29 -16,04
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Таблица 5

Результаты ультразвукового контроля объема яичка у детей, оперированных по методике Мармара

	Объем яичка слева ($см^3$)			**Объем яичка справа** ($см^3$)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	8,79 ±0,6	9,28 ±0,61	9,84 ±0,62	10,09 ±0,63	10,8 ±0,59	11,49 ±0,568
Медиана	8,78	9,29	9,84	10,4	11,08	11,38
(Q1-Q3)	6,96-10,27	7,21-10,88	7,76-11,46	7,47-12,47	8,23-12,85	8,8-13,82
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Таким образом, при сопоставлении динамики объема яичка справа и слева у детей, оперированных по методике Иваниссевича и Мармара, нормальный рост и развитие наблюдались при обоих вариантах оперативного лечения, таким образом выбор методики операции определяется только риском развития осложнений и рецидива, и более современная методика операции по Мармара является предпочтительной в связи с меньшим риском развития осложнений и рецидива.

Число детей, которым было выполнено лапароскопическое лигирование тестикулярной вены, относительно небольшое, в связи с чем точность статистической обработки в этой подгруппе существенно ниже, данные о динамике лабораторных показателей, приведенные в таблице 6, носят ориентировочный характер.

Таблица 6

Результаты ультразвукового контроля объема яичка у детей, которым выполнялось лапароскопическое лигирование тестикулярной вены слева

	Объем яичка слева ($см^3$)			**Объем яичка справа** ($см^3$)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	6,2 ±0,57	6,7 ±0,59	7,38 ±0,59	7,55 ±0,59	7,35 ±0,963	7,83 ±1,108
Медиана	6,75	7,7	9,24	7,3	7,66	8,89
(Q1-Q3)	4,96-7,57	4,88-8,38	5,34-9,54	4,36-9,88	4,36-9,94	5,13-9,96
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

В целом даже в этой небольшой подгруппе пациентов выявляется положительная динамика умеренного прироста объема яичка, которая аналогична другим подгруппам.

В литературе обсуждается вопрос об оптимальном времени оперативного лечения от момента выявления заболевания. Большинство авторов придерживаются тактики раннего оперативного лечения, однако есть мнение о целесообразности длительного периода наблюдения и проведения консервативной терапии. Мы провели сравнение динамики изменения объема яичка у детей с разными сроками наблюдения с момента постановки диагноза до проведения оперативного лечения. Детей с очень длительными сроками наблюдения (более 1 года) в нашей выборке не было, мы сформировали две подгруппы – со сроком наблюдения менее 6 месяцев и более 6 месяцев, результаты приведены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7

Результаты ультразвукового контроля объема яичка у детей со сроком наблюдения до операции менее 6 месяцев

	Объем яичка слева (см^3)			**Объем яичка справа** (см^3)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	10,23 ±0,6	10,6 ±0,61	10,93 ±0,62	11,18 ±0,63	11,64 ±0,958	11,9 ±0,937
Медиана	8,86	9,66	9,89	10,17	10,65	10,69
(Q1-Q3)	6,92-12,06	7,15-12,65	7,38-12,93	7,94-12,7	8,64-13,35	8,8-14,78
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Таблица 8

Результаты ультразвукового контроля объема яичка у детей со сроком наблюдения до операции более 6 месяцев

	Объем яичка слева (см^3)			**Объем яичка справа** (см^3)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	9,3 ±0,59	9,74 ±0,6	10,13 ±0,62	10,74 ±0,63	11,3 ±0,67	11,87 ±0,628
Медиана	9,43	9,71	9,88	11,29	11,89	12,39
(Q1-Q3)	7-11,32	8,04-11,23	9,04-11,69	7,45-13,65	8,15-14,42	8,89-14,89
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Как видно из таблиц, динамика прироста объемов яичек как слева, так и справа примерно одинакова. Она наиболее выражена через 6 месяцев после

оперативного лечения, что связано с большим промежутком времени от момента первого исследования.

Таким образом, отмечено постепенное умеренное увеличение объема гонад как на здоровой стороне, так и на стороне поражения после оперативного лечения у детей со стадией полового развития по шкале Tanner 4 и 5, вне зависимости от методики оперативного лечения и сроков наблюдения от момента выявления заболевания до хирургической коррекции, что указывает на отсутствие отрицательного влияние проведенной операции и нормальное половое развитие подростков.

3.3.2. Оценка кровотока яичек.

В разные сроки наблюдения за пациентами проводилось мониторное определение параметров кровотока с помощью ультразвукового допплеровского исследования. Оценивались направление кровотока, диаметр вен гроздьевидного сплетения, индекс резистентности мелких паренхиматозных сосудов (ИРС) яичек.

Одним из клинически наиболее выраженных признаков заболевания являются расширенные вены гроздьевидного сплетения. В норме у здоровых подростков максимальный диаметр не должен превышать 2,45-2,95 мм. Проба Вальсальвы должна быть отрицательной, т.е. изменения при натуживании должны укладываться в пределы возрастной нормы. Сокращение диаметра вен гроздьевидного сплетения после исключения тестикулярной вены из кровотока происходит чаще всего в течение нескольких месяцев, когда формируется преимущественный отток крови от яичка по коллатералям.

В связи с этим оценка динамики изменения диаметра вен гроздьевидного сплетения является важным критерием эффективности проведенного хирургического лечения. В таблице 9 представлена данная динамика у всех пациентов.

Таблица 9

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева у детей с варикоцеле

	Диаметр вен в покое (мм)			**Диаметр вен при пробе Вальсальвы** (мм)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	3,22 ±0,077	2,72 ±0,081	2,32 ±0,118	4,01 ±0,089	3,49 ±0,092	2,95 ±0,136
Медиана	3,1	2,64	2,29	4	3,5	3,07
(Q1-Q3)	3-3,5	2,27-3,1	1,93-2,84	3,5-4,5	2,99-3,94	2,23-3,74
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Среднее значение и медиана диаметра вен в покое до оперативного лечения превышало норму. Через 1 месяц имелась тенденция к их сокращению. Через 6 месяцев наблюдалось достоверное уменьшение диаметра до уровня нормы. Проба Вальсальвы была положительной до хирургической коррекции, через 6 месяцев после нее уже была отрицательной у вех пациентов кроме одного. У мальчика Г возраста 14 лет до хирургической коррекции в покое диаметр вен гроздьевидного сплетения составлял 3,5 мм, при пробе Вальсальвы до 5,1 мм, также был реверс кровотока. Через полгода после операции наблюдалась положительная динамика в виде сокращения диаметра вен в покое до 2,2 мм и до 3,5 мм при пробе Вальсальвы, кровоток антеградный. Мы связываем данный случай с изначально декомпенсированным состоянием вен левого яичка, при этом в срок 6 месяцев после операции у пациента имеется выраженная положительная динамика, что позволяет предполагать полную

нормализацию данного показателя в процессе наблюдения в более длительные сроки (более 1 года).

У детей с разными стадиями полового развития по Tanner полученные данные представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева у детей со стадией полового развития Tanner 4

	Диаметр вен в покое (мм)			**Диаметр вен при пробе Вальсальвы** (мм)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	3,26 ±0,109	2,75 ±0,116	2,5 ±0,203	3,97 ±0,132	3,44 ±0,13	2,86 ±0,144
Медиана	3,3	2,69	2,39	4	3,46	2,93
(Q1-Q3)	3-3,5	2,3-3,15	2,05-3,35	3,5-4,4	3-3,81	2,2-3,28
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Таблица 11

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева у детей со стадией полового развития Tanner 5

	Диаметр вен в покое (мм)			**Диаметр вен при пробе Вальсальвы** (мм)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	3,19 ±0,109	2,7 ±0,113	2,17 ±0,134	4,04 ±0,123	3,53 ±0,13	3,03 ±0,219
Медиана	3	2,54	2,18	4	3,59	3,21
(Q1-Q3)	2,98 -3,52	2,25 -3,09	1,62 -2,64	3,5 -4,5	2,93 -4,16	2,27 -3,87
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

У детей со стадией полового развития Tanner 4 изначальный диаметр вен гроздьевидного сплетения был больше, чем у детей из группы Tanner 5. Через 1 месяц после оперативного лечения, несмотря на изначальную разницу диаметры вен уже сопоставимы (около 2,7 мм). Через полгода наблюдается более выраженная тенденция к сокращению диаметра вен у детей со стадией полового развития Tanner 5.

Динамика в зависимости от метода выполненного оперативного лечения представлена в таблицах 12, 13 и 14.

Таблица 12

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева после операции Иваниссевича

	Диаметр вен в покое (мм)			**Диаметр вен при пробе Вальсальвы** (мм)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	3,26 ±0,117	2,75 ±0,122	2,38 ±0,149	3,98 ±0,121	3,48 ±0,126	2,94 ±0,185
Медиана	3,25	2,64	2,29	4	3,42	3,03
(Q1-Q3)	3-3,5	2,34-2,99	2,02-2,74	3,5-4,5	2,99-4,02	2,21-3,59
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Таблица 13

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева после операции Мармара

	Диаметр вен в покое (мм)			**Диаметр вен при пробе Вальсальвы** (мм)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	3,24±0,112	2,76±0,116	2,43±0,174	4,08±0,135	3,57±0,14	2,94±0,221
Медиана	3	2,64	2,32	4	3,62	3,07
(Q1-Q3)	2,8-3,6	2,3-3,26	1,97-3,13	3,5-4,5	3,02-3,94	2,43-3,81
Достоверность различий	P<0.001			P<0.001		

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева у детей, оперированных по методике Иваниссевича и Мармара примерно схожи. В обеих группах средние показатели диаметра вен как в покое, так и при пробе Вальсальвы примерно на одном уровне и отмечается достоверное сокращение диаметра, что более выражено через 6 месяцев после проведенной хирургической коррекции.

Таблица 14

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева после лапароскопического лигирования тестикулярной вены

	Диаметр вен в покое (мм)			**Диаметр вен при пробе Вальсальвы** (мм)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	2,97±0,238	2,4±0,29	1,38±0,51	3,73±0,381	3,06±0,337	3,08±0,287
Медиана	3,1	2,46	1,59	3,65	2,99	3
(Q1-Q3)	2,7-3,42	1,97-2,99	0,68-1,64	2,97-4,4	2,49-3,5	2,64-3,57
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Учитывая относительно малую группу детей, которым было выполнено лапароскопическое лигирование яичковой вены данная динамика имеет ознакомительный характер, но в целом отражает общую тенденцию к сокращению диаметра вен после хирургического лечения.

При сравнении показателей диаметра вен гроздьевидного сплетения в зависимости от сроков наблюдения нами получены относительно однородные данные, представленные в таблицах 15 и 16.

Таблица 15

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева у детей со сроком наблюдения до операции менее 6 месяцев

	Диаметр вен в покое (мм)			**Диаметр вен при пробе Вальсальвы** (мм)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	3,2± 0,132	2,72± 0,133	2,25± 0,158	3,98±0,141	3,44±0,152	3,03±0,198
Медиана	3	2,54	2,29	4	3,39	3,25
(Q1-Q3)	2,72-3,62	2,25-3,39	1,97-2,68	3,5-4,5	2,88-3,89	2,5-3,81
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Таблица 16

Изменение диаметра вен гроздьевидного сплетения слева у детей со сроком наблюдения до операции более 6 месяцев

	Диаметр вен в покое (мм)			**Диаметр вен при пробе Вальсальвы** (мм)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	3,25 ±0,082	2,73 ±0,095	2,39 ±0,177	4,04 ±0,113	3,54 ±0,106	2,88 ±0,189
Медиана	3,3	2,69	2,29	4	3,56	2,93
(Q1-Q3)	3-3,5	2,3-2,98	1,64-3,01	3,5-4,5	3,03-4,08	1,97-3,34
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Диаметр вен у детей с длительностью наблюдения менее 6 месяцев и более 6 месяцев до оперативного лечения был близок друг к другу. Динамика изменения через 1 и 6 месяцев практически на одном уровне. Мы это связываем с относительно небольшим выбранным промежутком наблюдения детей (не более 1 года от момента выявления заболевания).

Еще одним важным показателем состояния кровотока непосредственно в самом яичке является индекс резистентности (норма у подростков 0,62 ±0,04).

Индекс резистентности сосудов - это отношение разности пиковой систолической и конечной диастолической скорости к пиковой систолической скорости кровотока. Отклонение данного показателя от нормы говорит о нарушении кровотока в сосуде и как следствии, о нарушении кровоснабжения яичка. Средние показатели ИРС обследованных детей представлены в таблице 17.

При анализе направления кровотока до операции у 42 детей кровоток был антеградный, у 34 выявлен реверсивный кровоток. Через 1 месяц после операции реверсивный кровоток отмечен только у 2 детей (результаты иллюстрирует рисунок 6). Через 6 месяцев после операции случаев реверсивного кровотока не отмечено.



А. Б.

Рисунок 6. Частота выявления реверсивного кровотока до оперативного лечения (А) и через 1 месяц после операции (Б).

Таблица 17

Изменение индекса резистентности сосудов яичек у детей с варикоцеле

	ИРС слева			**ИРС справа**		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	0,53 ±0,009	0,56 ±0,007	0,6 ±0,006	0,61 ±0,004	0,62 ±0,003	0,63 ±0,003
Медиана	0,53	0,57	0,61	0,61	0,63	0,64
(Q1-Q3)	0,5-0,56	0,54-0,6	0,56-0,64	0,6-0,62	0,61-0,63	0,62-0,65
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Среднее значение и медиана ИРС на стороне поражения у большинства пациентов было значительно ниже до оперативного лечения, чем на здоровой стороне, что еще раз указывает на негативное влияние патологического процесса на кровоснабжение яичка. Через 1 и 6 месяцев после оперативного лечения определялось достоверное увеличение этого показателя до уровня нормы. ИРС незначительно ниже нормы после 6 месяцев после хирургической коррекции выявлен у 1 пациента, что было связано с изначально очень низким ИРС (0,51) слева.

При анализе ИРС яичек в зависимости от полового развития по шкале Tanner существенных различий между группами детей с уровнем полового развития соответствующего стадии Tanner 4 и Tanner 5 не получено. Сравнительная характеристика приведена в таблицах 18 и 19.

Таблица 18

Результаты ультразвукового индекса резистентности сосудов яичка у детей со стадией полового развития Tanner 4

	ИРС слева			**ИРС справа**		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	0,52 ±0,633	0,55 ±0,712	0,59 ±0,716	0,61 ±0,744	0,62 ±0,009	0,62 ±0,009
Медиана	0,52	0,55	0,6	0,61	0,62	0,63
(Q1-Q3)	0,5 -0,55	0,52 -0,58	0,55 -0,63	0,6 -0,62	0,61 -0,63	0,62 -0,65
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Средние показатели ИРС слева до операции у детей со стадией полового развития Tanner 4 были немного ниже чем у всей группы пациентов и в том числе у детей со стадией полового развития Tanner 5. Это связано с тем, что группа детей Tanner 4 была более неоднородной по показателю ИРС левого яичка, но послеоперационная динамика соответствовала общей группе детей и группе детей с половым развитием Tanner 5.

Выявлено достоверное увеличение показателя ИРС яичка слева до нормы через 6 месяцев после оперативного лечения. Справа ИРС оставался в пределах нормы на протяжении всего наблюдения.

Таблица 19

Результаты ультразвукового индекса резистентности сосудов яичка у детей со стадией Tanner 5

	ИРС слева			**ИРС справа**		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	0,53± 0,729	0,57 ±0,808	0,6 ±0,776	0,61 ±0,767	0,62 ±0,014	0,63 ±0,01
Медиана	0,55	0,58	0,62	0,61	0,63	0,64
(Q1-Q3)	0,5-0,57	0,55-0,61	0,57-0,65	0,6-0,62	0,62-0,64	0,62-0,65
Достоверность различий	P<0.001			P<0.001		

У детей со стадией полового развития Tanner 5 изначальные показатели ИРС слева соответствовали таковым у общей группы. Справа также отмечался нормальный показатель ИРС.

При анализе динамики ИРС у детей, оперированных по методике Иваниссевича и Мармара, достоверная положительная динамика индекса резистентности сосудов получена в обеих подгруппах пациентов (таблицы 20 и 21).

Таблица 20

Результаты ультразвукового индекса резистентности сосудов яичка у детей, оперированных по методике Иваниссевича

	ИРС слева			**ИРС справа**		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	0,51 ±1,031	0,55 ±1,137	0,6 ±1,08	0,6 ±1,04	0,62 ±0,016	0,63 ±0,012
Медиана	0,51	0,56	0,6	0,61	0,63	0,64
(Q1-Q3)	0,5 -0,55	0,53 -0,6	0,56-0,64	0,59-0,62	0,6 -0,63	0,62 -0,65
Достоверность различий	P<0.001			P<0.001		

Таблица 21

Результаты ультразвукового индекса резистентности сосудов яичка у детей, оперированных по методике Мармара

	ИРС слева			**ИРС справа**		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	0,54 ±0,58	0,57 ±0,664	0,6 ±0,661	0,61 ±0,7	0,62 ±0,009	0,63 ±0,008
Медиана	0,55	0,57	0,61	0,62	0,63	0,64
(Q1-Q3)	0,51-0,58	0,54-0,61	0,57-0,64	0,6-0,62	0,62-0,63	0,63-0,65
Достоверность различий	P<0.001			P<0.001		

Лапароскопически выполнено относительно небольшое количество операций, в связи с этим статистика в данном случае не очень показательна

на малой группе из-за случайных особенностей выборки, данные носят ориентировочный характер, но в целом прослеживаются те же закономерности, что и у наблюдаемых после операций по другим методикам.

Таблица 22

Результаты ультразвукового индекса резистентности сосудов яичка у детей, оперированных лапароскопическим методом

	ИРС слева			**ИРС справа**		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	0,51 ±1,169	0,53 ±1,796	0,57 ±1,554	0,59 ±1,44	0,59 ±0,03	0,59 ±0,034
Медиана	0,53	0,57	0,6	0,6	0,59	0,59
(Q1-Q3)	0,45-0,56	0,48-0,58	0,53-0,62	0,6-0,61	0,59-0,62	0,56-0,63
Достоверность различий	P<0.001			P<0.001		

Проведено сопоставление индекса резистентности сосудов на разных этапах наблюдения в зависимости от сроков от постановки диагноза до проведения оперативного лечения, данные приведены в таблицах 23 и 24.

Таблица23

Результаты ультразвукового индекса резистентности сосудов яичка у детей со сроком наблюдения до операции менее 6 месяцев

	ИРС слева			**ИРС справа**		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	0,52 ±0,926	0,56 ±0,914	0,6 ±0,902	0,61 ±0,898	0,62 ±0,015	0,63 ±0,011
Медиана	0,53	0,57	0,61	0,62	0,63	0,64
(Q1-Q3)	0,5-0,56	0,54-0,6	0,57-0,64	0,6-0,62	0,62-0,63	0,63-0,65
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

Таблица 24

Результаты ультразвукового индекса резистентности сосудов яичка у детей со сроком наблюдения до операции более 6 месяцев

	ИРС слева			**ИРС справа**		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
M±м	0,53 ±0,595	0,56 ±0,831	0,59 ±0,786	0,6 ±0,77	0,62 ±0,01	0,63 ±0,009
Медиана	0,53	0,56	0,6	0,61	0,62	0,64
(Q1-Q3)	0,5-0,56	0,54-0,6	0,56-0,64	0,6-0,62	0,61-0,63	0,62-0,65
Достоверность различий	P<0,001			P<0,001		

В сроки до 6 месяцев и более 6 месяцев в обоих группах были схожие изначальные показатели ИРС левого яичка. В дальнейшем среднее значение и медиана изменялись в большую сторону и достигали нормальных значений через 6 месяцев после операции.

При исследовании взаимосвязи между диаметром вен гроздьевидного сплетения левого яичка и индексом резистентности сосудов нами выявлены только слабые тенденции (коэффициенты корреляции приведены в таблице 25). Отсутствие значимых корреляций в обследованной группе детей вероятно связано с тем, что сроки заболевания были относительно небольшими, и нарушения кровотока до операции в целом можно расценить как умеренные.

Таблица 25

Корреляция между диаметром вен гроздьевидного сплетения и индексом резистентности сосудов левого яичка.

	Диаметр вен в покое до операции	Диаметр вен при пробе Вальсалвы до	Диаметр вен в покое через 1 месяц	Диаметр вен при пробе Вальсалвы через 1 месяц	Диаметр вен в покое через 6 месяцев	Диаметр вен при пробе Вальсалвы через 6 месяцев
ИРС до операции	-0,28	-0,26	-0,27	-0,22	-0,14	-0,16
ИРС через 1 месяц	-0,28	-0,24	-0,26	-0,22	-0,11	-0,19
ИРС через 6 месяцев	-0,22	-0,19	-0,21	-0,19	-0,04	-0,22

Глава 4. Лабораторная оценка уровня маркеров гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле

Для оценки возможных повреждений ткани яичка у детей с варикоцеле проведено определение в сыворотке крови уровня ингибина В, как основного лабораторного показателя функции клеток Сертоли. Для оценки возможных нарушений гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле исследован уровень в сыворотке крови белка клаудина 11, как непосредственного маркера целостности гематотестикулярного барьера, а также уровень антиспермальных антител, как показатель развития аутоиммунного процесса вследствие возможного попадания половых клеток в системный кровоток.

При оценке динамики ингибина В (таблица 26) в сыворотке крови до оперативного лечения средний уровень не отличался от группы сравнения. Отмечено достоверное повышение его уровня через 1 и 6 месяцев после операции, что свидетельствует о сохранности функции клеток Сертоли и достаточной их функциональной активности.

Таблица 26

Средние показатели ингибина В в сыворотке крови у детей с варикоцеле на разных этапах наблюдения

	Уровень ингибина В (пг/мл)		
	До	1 мес	6 мес
M±м	177,13±6,434	190,25±6,637	201,45±7,263
Медиана	172,49	194,85	199,48
(Q1-Q3)	144,2-204,8	159-220,99	166,88-237,53
Достоверность различий	P<0,001		

У детей до операции средний уровень ингибина В составил 177,13±6,434, что полностью соответствовало показателю группы сравнения (172.71±18.862). В сроки через 1 месяц после операции показатель показал тенденцию к повышению и составил 190,25±6,637 и через 6 мес после операции средний уровень был 201,45±7,263, что статистически достоверно отличается от исходного. Данное повышение говорит о сохранности клеток Сертоли как до оперативного вмешательства так и после него, в связи с отсутствием прямого механического воздействия на ткань яичка во время хирургической коррекции.

При оценке уровня клаудина 11 во всех сроках наблюдения отмечен однородно низкий уровень, не отличающийся от группы сравнения, что свидетельствует о сохранности структуры гематотестикулярного барьера на всех этапах наблюдения и отсутствии влияния на уровень данного маркера как самого заболевания в ранние сроки, так и оперативного пособия.

Клаудин 11 является одним из важнейших компонентов плотных контактов, образованных клетками Сертоли и экспрессирует непосредственно в гематотестикулярном барьере. Изменения уровня клаудина 11 в сыворотке крови в большую сторону может быть расценено как повреждение барьера. В данном случае однородные данные на всех этапах обследования, а также у группы сравнения говорят о сохранности барьера и отсутствии влияния хирургической коррекции на его целостность.

Таблица 27

Средние показатели уровня клаудина 11 в сыворотке крови у детей с варикоцеле на разных этапах наблюдения

	Клаудин 11 (нг/мл)			
	До операции	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Группа сравнения
M±м	0,07±0,006	0,07±0,004	0,07±0,003	0.06±0.002
Медиана	0,06	0,06	0,06	0,06
(Q1-Q3)	0,05-0,07	0,06-0,07	0,05-0,07	0.05-0.07
Достоверность различий	P>0,05			

Таблица 28

Средние показатели уровня антиспермальных антител сыворотки у детей с варикоцеле на разных этапах наблюдения

	Антиспермальные антитела (Ед/мл)			
	До операции	Через 1 мес	Через 6 мес	Группа сравнения
M±м	12,09±0,374	12.08±0.25	12,05±0,287	12±0.674
Медиана	12,41	12.1455	11,97	12,4
(Q1-Q3)	10,28-13,99	10.9-13.7	10,01-13,7	10.01-14.23
Достоверность различий	P>0,05			

Оценка концентрации антиспермальных антител подтвердила однородно низкий уровень на всех сроках наблюдении, который не отличается от группы сравнения, что свидетельствует об отсутствии аутоиммунной реакции как до, так и после оперативного вмешательства.

При сопоставлении сывороточных уровней ингибина В, клаудина 11 и антиспермальных антител у детей в стадии полового развития Tanner 4 и Tanner 5 различий между подгруппами не получено. Динамика показателей в течение наблюдения также была однотипной (данные приведены в таблицах 29 и 30).

Таблица 29

Показатели ингибина В, клаудина11 и антиспермальных антител у детей в стадии полового развития Tanner 4

	Ингибин В (пг/мл)			**Клаудин 11** (нг/мл)			**Антиспермальные антитела** (Ед/мл)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
М±м	176,9 ±10,01	199,9 ±10,77	205,6 ±11,62	0,06 ±0,005	0,07 ±0,005	0,07 ±0,006	11,9 ±0,66	12.01± 0.42	12,4 ±0,40
Меди-ана	171,53	197,26	198,02	0,06	0,06	0,06	12,27	11.836	12,07
(Q1-Q3)	135,6-210,99	165,82-244,06	159,32-256,52	0,05-0,07	0,05-0,08	0,05-0,07	9,73-14,46	10.78-13.96	10,53-13,9
Достоверность различий	P<0,001			P>0,05			P>0,05		

Таблица 30

Показатели ингибина В, клаудина11 и антиспермальных антител у детей в стадии полового развития Таннер 5

	Ингибин В (пг/мл)			**Клаудин 11** (нг/мл)			**Антиспермальные антитела** (Ед/мл)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
М±м	177,3 ±8,43	182,3 ±8,14	198,0 ±9,24	0,08 ±0,011	0,07 ±0,006	0,06 ±0,002	12,3 ±0,41	12.14 ±0.29	11,8 ±0,41
Медиана	176,27	186,54	202,99	0,06	0,06	0,06	12,56	12.372	11,82
(Q1-Q3)	147,4-195,2	158,5-219,3	175,2-235,7	0,05-0,07	0,06-0,07	0,06-0,07	11,1-13,9	11-13.34	9,84-13,6
Достовер-ность различий	P<0,001			P>0,05			P>0,05		

Никаких различий в изучаемых показателях в зависимости от стадии полового развития по Tanner не отмечено, что вполне прогнозируемо, так как обе стадии близки.

Проведено сравнительное изучение лабораторных показателей в зависимости от вида оперативного лечения, данные приведены в таблицах 31, 32, 33.

Таблица 31

Показатели ингибина В, клаудина11 и антиспермальных антител у детей, оперированных по методике Иваниссевича

	Ингибин В (пг/мл)			**Клаудин 11** (нг/мл)			**Антиспермальные антитела** (Ед/мл)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес
М±м	182,7 ±9,66	198,1 ±10,31	211,59 ±11,84	0,06 ±0,005	0,06 ±0,003	0,06 ±0,003	11,7 ±0,60	11.79 ±0.42	11,9 ±0,51
Медиана	175,1	197,8	199,0	0,06	0,06	0,06	12,5	11.95 05	11,7
(Q1-Q3)	146,6-192,3	158,2-222,4	165,6-244,4	0,05-0,06	0,05-0,06	0,05-0,07	9,8-13,9	10.54-13.1	9,8-13,7
Достоверность различий	P<0,001			P>0,05			P>0,05		

Таблица 32

Показатели ингибина В, клаудина11 и антиспермальных антител у детей, оперированных по методике Мармара

	Ингибин В (пг/мл)			**Клаудин 11** (нг/мл)			**Антиспермальные антитела** (Ед/мл)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес	До	1м	6 мес
М±м	178,31±7,033	189,8± 7,584	201,45± 8,329	0,08± 0,012	0,08± 0,007	0,07± 0,005	12,53± 0,513	12.34± 0.33	12,16± 0,468
Медиана	176,27	194,85	205,02	0,07	0,06	0,06	12,56	12.372	12,08
(Q1-Q3)	156,18-210,81	168,11-218,35	176,34-229,88	0,06-0,08	0,06-0,07	0,06-0,07	11,08-13,97	11.11-13.95	10,76-13,63
Достоверность различий	P<0,001			p>0,05			p>0,05		

При сравнении динамики изменения уровня ингибина В наблюдается более выраженное его увеличение после операций выполненных по методике Мармара. Уровень клаудина 11 в обеих группах не изменяется на протяжении всего наблюдения. Показатель антиспермальных антител также остается на очень низком уровне вне зависимости от методики оперативного лечения.

Число детей, оперированных лапароскопическим методом, относительно небольшое, в связи с чем точность статистической обработки в этой подгруппе существенно ниже, данные о динамике лабораторных показателей, приведенные в таблице 33, носят ориентировочный характер. При оценке среднего уровня ингибина В по методу рангов значимых изменений не получено, однако медиана указывает на постепенное его повышение. Уровни клаудина 11 и антиспермальных антител – без изменений. Общая картина не отличается от детей, оперированных по методике Иваниссевича и Мармара.

Таблица 33

Показатели ингибина В, клаудина11 и антиспермальных антител у детей, оперированных лапароскопическим доступом

	Ингибин В (пг/мл)			**Клаудин 11** (нг/мл)			**Антиспермальные антитела** (Ед/мл)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес	До	1м	6 мес
M±м	158,7 ±41,9	157,9 ±37,7	156,5 ±35,7	0,07 ±0,014	0,0 ±0,018	0,09 ±0,026	11,5 ±1,44	11.97±0.6	12,45 ±0,734
Медиана	98,49	113,85	117,71	0,05	0,05	0,07	12,11	12.479	11,9
(Q1-Q3)	77,12-238,4	80,4-233,4	81-230,5	0,05-0,09	0,05-0,08	0,06-0,07	8,2-14,7	11.12-12.93	11,77-13,57
Достоверность различий	P<0,05			P>0,05			P<0,05		

Таким образом, учитывая достоверную положительную динамику в виде повышения уровня ингибина В, однородно низкие показатели уровня клаудина 11 и отсутствие повышения уровня антиспермальных антител вне зависимости от метода хирургического вмешательства. Мы избрали для себя операцией выбора методику микрохирургической варикоцелэктомии по Мармар в связи с большей эффективностью по данным статистики и с наименьшей степенью вероятности развития осложнений.

Мы провели также сравнительную оценку уровня ингибина В, клаудина11 и антиспермальных антител у детей в зависимости от срока с момента постановки диагноза до проведения операции. Результаты лабораторных исследований у детей со сроком наблюдения менее 6 месяцев и более 6 месяцев приведены в таблицах 34 и 35.

Таблица 34

Показатели ингибина В, клаудина 11 и антиспермальных антител у детей со сроком наблюдения до оперативного лечения менее 6 месяцев

	Ингибин В (пг/мл)			**Клаудин 11** (нг/мл)			**Антиспермальные антитела** (Ед/мл)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес	До	1мес	6 мес
М±м	181,2 ±9,5	193,8 ±9,8	205,8 ±10,7	0,08 ±0,012	0,07 ±0,006	0,06 ±0,003	12,3 ±0,55	12.07±0.36	11,81 ±0,45
Медиана	171,9	197,1	203,0	0,06	0,06	0,06	13,15	12.27	11,63
(Q1-Q3)	148,5-196,11	165,4 - 221,22	172,3-241,4	0,05-0,07	0,05-0,07	0,05-0,07	10,35-14,2	10.55-13.58	9,71-13,09
Достоверность различий	P<0,001			P>0,05			P>0,05		

Таблица 35

Показатели ингибина В, клаудина11 и антиспермальных антител у детей со сроком наблюдения до оперативного лечения более 6 месяцев

	Ингибин В (пг/мл)			**Клаудин 11** (нг/мл)			**Антиспермальные антитела** (Ед/мл)		
	До	1 мес	6 мес	До	1 мес	6 мес	До	1м	6 мес
M±м	175,5± 8,76	186,8± 9,07	197,2± 9,92	0,07± 0,005	0,07 ±0,005	0,07 ±0,007	11,8 ±0,51	12,09 ±0.34	12,3 ±0,45
Медиана	176,4	190,7	199,2	0,06	0,06	0,06	11,7	12,08	12,69
(Q1-Q3)	141,1-208,2	156,3-219,6	162,9-229,6	0,05-0,07	0,06-0,07	0,06-0,07	10,3-13,9	10.97-13.72	11,0-13,9
Достоверность различий	P<0,001			P>0,05			P<0,05		

У детей со сроком наблюдения до оперативного лечения менее 6 месяцев наблюдается более выраженная динамика повышения уровня ингибина В. В обеих группах уровень клаудина 11 остается однородно низким, роста уровня антиспермальных антител так же не наблюдается, что мы связываем с наблюдением за пациентами до хирургической коррекции не более 12 месяцев.

Таким образом, при сравнении лабораторных маркеров поражения гематотестикулярного барьера в группах детей в зависимости от стадии полового развития выявляются схожие изменения на всех этапах наблюдения. Уровень ингибина В достоверно увеличивался во всех группах наблюдения вне зависимости стадии полового развития детей, выбранной методики оперативного лечения и сроков наблюдения, но наиболее выраженная динамика получена после проведения операции Мармара и у

детей со сроками наблюдения до оперативного лечения менее 6 месяцев. Уровни клаудина 11 и антиспермальных антител практически не изменялись, оставаясь на минимально низком уровне во всех группах.

Клинический пример

Егор Б., 12 лет.

Клинический диагноз: Варикоцеле 3 степени слева.

Поступил в отделение репродуктивного здоровья 30.05.2016 года с жалобами на тянущие боли в мошонке во время физических нагрузок и асимметрию мошонки за счет левой половины в течение последних 4 месяцев.

При осмотре: Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Рост 161 см, масса – 56 кг.

Половое развитие соответствует 4 стадии по классификации Tanner, яички в мошонке, правое яичко мягко-эластичной консистенции, пубертатных размеров, левое яичко в мошонке, в сравнении с контрлатеральным немного уменьшено в размерах, визуально и пальпаторно определяются извитые вены гроздьевидного сплетения слева. Проба Вальсальвы положительная слева.

Общеклинические анализы – без особенностей.

УЗИ органов мошонки:

Правое яичко 43х20х20 мм V=9,0 $см^3$, паренхима однородная, средней эхогенности, придаток не изменен, вены семенного канатика не расширены.

При ЦДК кровоток не изменен, ИР паренхиматозных сосудов до 0,62.

Левое яичко: 40х18х18 мм V=6,78 $см^3$, паренхима однородная, средней эхогенности, придаток не изменен, вены семенного канатика расширены до 3,1 мм в покое, при проведении пробы Вальсальвы – увеличение диаметра вен до 4.5 мм. Расширенные вены гроздьевидного сплетения представлены на рисунке 7.

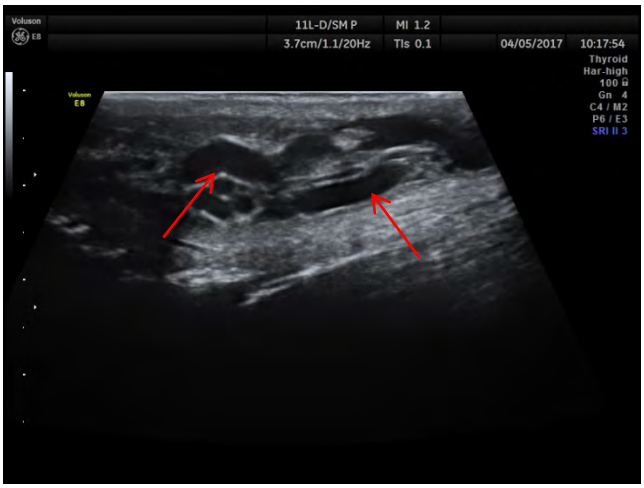


Рисунок 7. Ультразвуковая картина варикозно-расширенных вен гроздьевидного сплетения левого яичка

При цветном допплеровском картировании регистрируется реверсивный кровоток, ИР паренхиматозных сосудов снижен до 0,44.

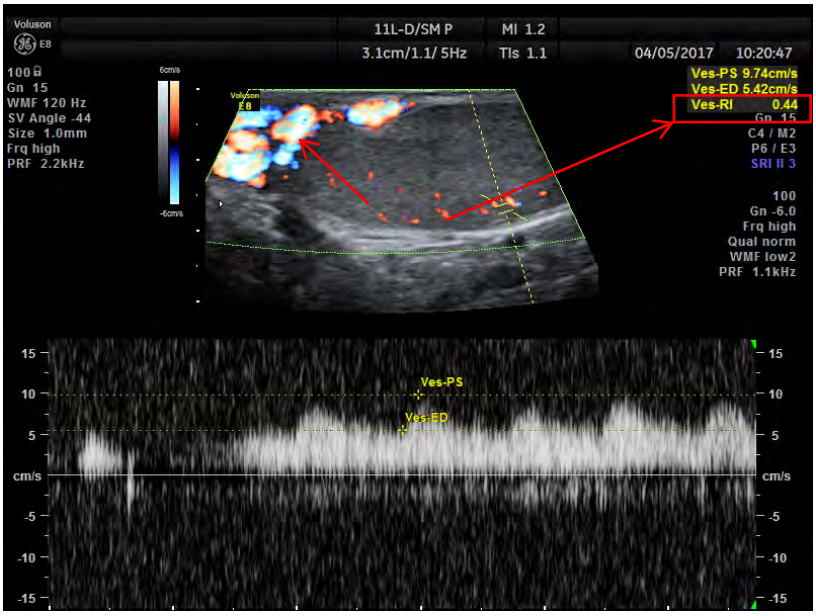


Рисунок 8. Ультразвуковая картина реверсивного кровотока в венах гроздьевидного сплетения и снижения индекса резистентности паренхиматозных сосудов яичка слева

Маркеры поражения ГТБ: ингибин В – 117 пг/мл, клаудин 11 – 0,07 нг/мл, антиспермальные антитела – 16,73 Ед/мл.

На основании жалоб, данных физикального осмотра, клинико-лабораторного и инструментального обследования ребенку был выставлен

диагноз: Варикоцеле 3 степени слева и проведено оперативное лечение в объеме: операция Мармара слева. На рисунках 9, 10 и 11 представлены схема, оперативный доступ и этапы операции.



Рисунок 9. Схема доступа при микрохирургической варикоцелэктомии (операция Мармара)



Рисунок 10. Выделение ветвей левой тестикулярной вены

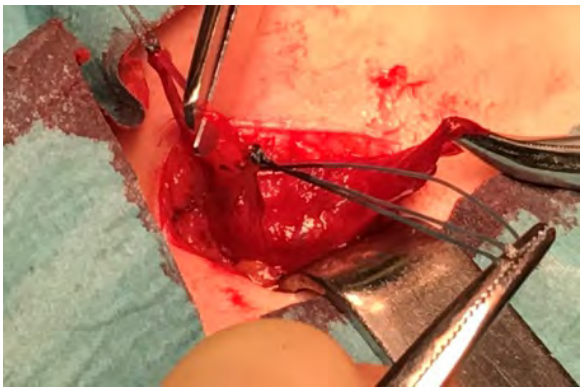


Рисунок 11. Лигирование и пересечение левой тестикулярной вены

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, ребенок выписан домой на первые сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Осмотр через 1 месяц после оперативного лечения.

УЗИ органов мошонки:

Правое яичко 43х22х22 мм V=10,88 $см^3$, паренхима однородная, средней эхогенности, придаток не изменен, вены семенного канатика не расширены.

При ЦДК кровоток изменен, ИР паренхиматозных сосудов 0,63.

Левое яичко: 41х20х20 мм V=8,58 $см^3$, паренхима однородная, средней эхогенности, придаток не изменен, вены семенного канатика до 2-2,3 мм в покое, при проведении пробы Вальсальвы – увеличение диаметра вен до 2,5 мм. При ЦДК регистрируется антеградный кровоток, ИР паренхиматозных сосудов до 0,59.

Маркеры поражения ГТБ: ингибин В – 136 пг/мл, клаудин 11 – 0,061 нг/мл, антиспермальные антитела – 14,5 Ед/мл.

Также обращает на себя внимание отсутствие тянущих болей в области левой половины мошонки после проведения хирургического лечения.

Осмотр через 6 месяцев после оперативного лечения:

УЗИ органов мошонки:

Правое яичко 47х26х26 мм V=16,62 $см^3$, паренхима однородная, средней эхогенности, придаток не изменен, вены семенного канатика не расширены.

При ЦДК кровоток не изменен, ИР паренхиматозных сосудов до 0,64 (норма).

Левое яичко: 47х22х22 мм V=11,9 $см^3$, паренхима однородная, средней эхогенности, придаток не изменен, вены семенного канатика до 1,9-2,2 мм в покое, проба Вальсальвы отрицательная.

При ЦДК регистрируется антеградный кровоток, ИР паренхиматозных сосудов 0,62.

Маркеры поражения ГТБ: ингибин В – 159 пг/мл, клаудин 11 – 0,05 нг/мл, антиспермальные антитела – 11,48 Ед/мл.

На данном примере показано, что на стороне поражения выявлена гипотрофия тестикулы, нарушение кровотока в венах гроздьевидного сплетения и паренхиматозных сосудах гонады у больного с варикоцеле до проведения оперативного лечения.

Зарегистрировано увеличение размеров левого и правого яичка, а также нормализация индекса резистентности слева через 1 месяц после операции, через 6 месяцев заметна дальнейшая положительная динамика, что говорит о хорошем результате и верном сроке выполнения оперативного лечения.

Уровень ингибина В до проведения оперативного лечения был умеренно снижен, через 1 месяц выявлена некоторая тенденция к его повышению, отчетливая положительная динамика обнаружена через 6 месяцев после хирургической коррекции.

Концентрация антиспермальных антител оставалась в пределах нормы на всех этапах обследования и имела тенденцию к снижению через 6 месяцев после проведения хирургической коррекции.

Уровень клаудина 11 в сыворотке крови имел тенденцию к незначительному снижению на протяжении всего наблюдения.

Комплекс клинико-лабораторных и инструментальных данных говорит о хорошем результате и своевременном выполнении оперативного лечения. Пациенту рекомендовано проведение УЗИ органов мошонки 1 раз в 6 месяцев с целью мониторинга размеров гонад и оценки паренхиматозного кровотока тестикул, а также оценка спермограммы в возрасте 18 лет.

Глава 5: Обсуждение полученных результатов

Ранняя диагностика и своевременное лечение варикоцеле у детей является на сегодняшний день очень важной задачей в связи с довольно высоким процентом встречаемости данного заболевания у инфертильных мужчин.

По данным ряда авторов (Wang J et al, 2015 и Jungwirth A. et al, 2015) влияние варикоцеле на фертильность доказывают следующие положения: высокая встречаемость варикоцеле среди бесплодных мужчин, ассоциация варикоцеле и патологических показателей спермограммы, улучшение показателей спермограммы после хирургического лечения варикоцеле. Однако в работе (Dohle G.R. et al, 2010) утверждается, что прямая связь между варикоцеле и нарушением мужской фертильности не доказана.

До сих пор нет единого мнения о непосредственном влиянии данного заболевания, а также проведенных в связи с ним оперативных вмешательств на состояние гематотестикулярного барьера, основной функцией которого является защитная. В своем исследовании (Fijak M., Meinhardt A., 2006) показали, что ГТБ создает иммунологическую защиту экспрессирующих аутоантигены созревающих сперматид. В работе (Meinhardt A. и Hedger M.P., 2010) утверждается, что данная функция заключается в супрессии некоторых генов, которые смогут экспрессироваться в развивающихся клетках и, таким образом, в предотвращении образования антиспермальных аутоантител.

На сегодняшний день хорошо изучены инструментальные рутинные методы исследования состояния тестикул, такие как УЗИ органов мошонки с допплерографией вен гроздьевидного сплетения и оценкой паренхиматозного кровотока яичек. Данное исследование является «золотым» стандартом диагностики варикоцеле (Pauroso S. Et al, 2011)

Из лабораторных показателей довольно широко используется оценка уровня ингибина В сыворотки крови, как основного маркера функциональной активности клеток Сертоли. В работе (Meachem S.J.,

Nieschlag E. и Simoni M., 2001) показано, что у бесплодных пациентов наблюдается снижение ингибина В, с понижением уровня последнего связано снижение размера яичек и количественных показателей спермы.

Одним из крайне важных маркеров поражения гематотестикулярного барьера являются антиспермальные антитела. Согласно исследованию, (Manzoor S.M. et al, 2012), АСАТ являются чувствительным маркером инфертильности (чувствительность – 75%, специфичность 93,1%). Кроме того, в своей работе (Cui D. C et al, 2015) наблюдали выраженную зависимость снижения подвижности сперматозоидов (и других показателей спермограммы) с ростом концентрации данных антител, к такому же выводу пришли в своем исследовании (Al-Adl A.M. et al, 2014)

Еще одним лабораторным показателем, характеризующим состоятельность гематотестикулярного барьера, является белок плотных контактов клаудин 11. В экспериментальном исследовании (Gow A. C et al, 1999) показали, что у мышей, неспособных синтезировать клаудин 11, наблюдались нарушения репродуктивной системы (мужские особи были стерильны). Клаудин 11 отвечает за формирование самого межклеточного контакта, так что при дефекте белка происходит снижение функции плотных контактов в 2 раза и разобщение гематотестикулярного барьера (Fink C. at al, 2009). Кроме того, в работе (Nah W.H. et al, 2011) было отмечено значимое повышение экспрессии клаудина 11 у пациентов со сниженным сперматогенезом, в связи с нарушением созревания и разрушения сперматозоидов.

Таким образом, изучение влияния варикоцеле и проведенных в связи с этим заболеванием оперативных вмешательств на состояние гематотестикулярного барьера у детей необходимо для выработки адекватного алгоритма предоперационного обследования и выбора оптимального метода лечения данной патологии. В связи с этим в работе была поставлена цель: *определить степень нарушения гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле для научного*

обоснования проведения оперативного вмешательства, а также длительности катамнестического наблюдения.

Для осуществления указанной цели были решены следующие задачи:

1. Определить эхографические признаки нарушения структурного и микроциркуляторного состояния яичек до и после проведения хирургического лечения варикоцеле.
2. Изучить корреляцию между уровнем ингибина В и ультразвуковыми данными о микроциркуляции яичек в зависимости от длительности наблюдения за пациентом до проведения хирургической коррекции варикоцеле.
3. Оценить состояние гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле в до и послеоперационном периодах на основании показателей клаудина 11.
4. Оценить статус гематотестикулярного барьера в отдаленные сроки после хирургической коррекции варикоцеле.

В соответствии с задачами диссертационной работы было обследовано 96 мальчиков, из них 76 детей с левосторонним варикоцеле 3 степени. Возраст обследуемых детей варьировал от 11 до 17 лет. Группу сравнения составили здоровые подростки в возрасте от 11 до 17 лет (n=20) с отсутствием хирургической патологии органов мошонки и стадией полового развития по классификации Tanner 4-5.

В исследование было включено 35 пациентов (46%) половое развитие которых соответствовало стадии 4 по классификации Tanner, 41 ребенок (54%) соответствовал стадии 5 по классификации Tanner. Использовались методы оперативного лечения: операция Иваниссевича у 33 детей (43%), операция Мармара у 36 детей (47%), лапароскопическое лигирование тестикулярной вены у 7 детей (10%). Сроки наблюдения до хирургической

коррекции у 38 детей (50%) менее 6 месяцев и у 38 (50%) детей более 6 месяцев.

После сбора анамнеза было установлено, что у 62 пациентов (82%) заболевание диагностировано во время диспансерного осмотра в школе с последующей консультацией уролога или хирурга и после проведения УЗИ органов мошонки с допплерографией. Еще 14 детей (18%) обращались к родителям в связи с жалобами на «образование» в левой половине мошонки.

Выраженный болевой синдром в левой половине мошонки при физической нагрузке выявлен у 5 детей (6%), в то время как жалобы на периодические тянущие боли в той же области были у 7 детей (9%).

Нами проведено 76 оперативных вмешательств по поводу левостороннего варикоцеле. В зависимости от выбора хирурга использовались различные методики хирургического лечения (рисунок 12).

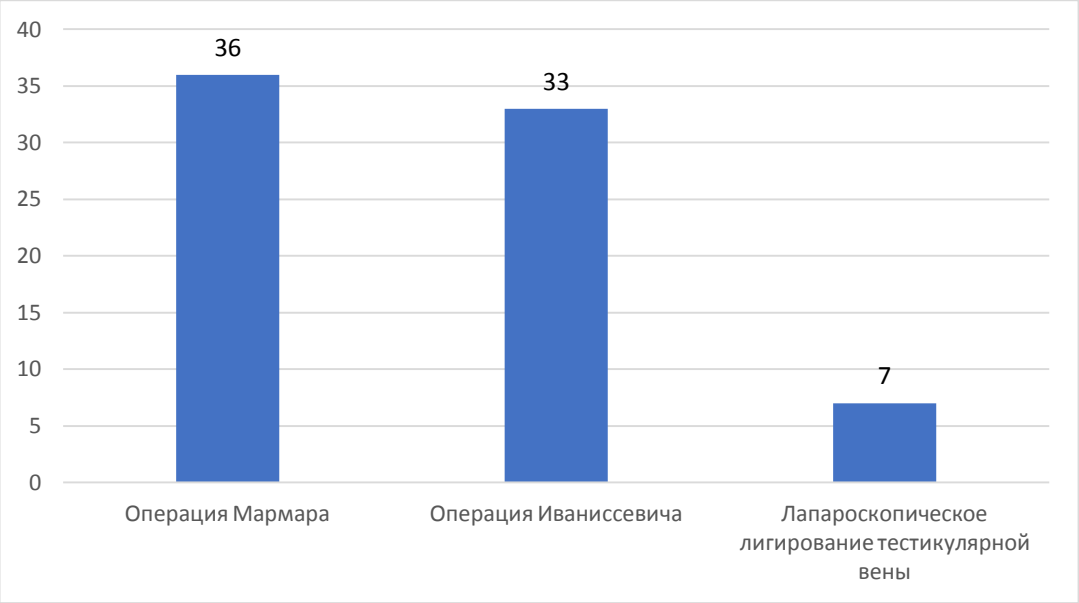


Рисунок 12. Методы оперативного лечения у детей с варикоцеле

При проведении контрольного физикального осмотра и УЗИ органов мошонки с допплерографией после оперативного лечения положительный результат отмечен у 74 детей (97%). У 2 обследованных детей, которым проводилась операция Иваниссевича сохранялось расширение вен

гроздьевидного сплетения слева и низкий показатель индекса резистентности паренхиматозных сосудов яичка слева.

Осложнение в виде гидроцеле выявлено по данным УЗИ органов мошонки у 1 ребенка. Еще у 1 ребенка образовалась гематома в паховой области после операции Мармара.

Осложнений в виде пневмоскротума и повреждения тестикулярной артерии выявлено не было ни в одном случае.

Всем детям проводилось УЗИ органов мошонки с допплерографией и определение концентрации маркеров повреждения гематотестикулярного барьера в сыворотке крови до проведения хирургического лечения.

Ультразвуковые показатели объема левого яичка до хирургической коррекции укладывались в возрастную норму (слева - 9,76±0,58 см3), однако при этом размеры относительно правого яичка были меньше (справа - 10,96±0,614).

Частая встречаемость реверсивного компонента кровотока в венах гроздьевидного сплетения левого яичка (у 45% детей) и сниженный индекс резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка до оперативного лечения (0,53±0,009) при нормальных параметрах данного показателя с контрлатеральной стороны (0,61±0,004) является подтверждением нарушенного интратестикулярного кровотока вследствие заболевания.

Нами не выявлено статистически значимой разницы уровня ингибина В сыворотки крови между обследованными пациентами до операции (177,13±6,434 пг/мл) и группой сравнения (172,71±18,862 пг/мл) $P>0,05$. Данное наблюдение соответствовало результатам исследований в работе (Romeo C. C et al, 2007), где было установлено что базовые уровни ингибина В у пациентов с варикоцеле и у здоровых составляли 109 пг/мл.

Концентрация антиспермальных антител в сыворотке крови у всех наблюдаемых нами пациентов была в пределах нормы как до (12,09±0,374

Ед/мл), так и через 6 месяцев после оперативного лечения (12,05±0,287 Ед/мл), в группе контроля были сопоставимые значения (12,0±0,674 Ед/мл). (Bonyadi M.R., Madaen S.K., Saghafi M., 2013) в своей работе утверждают, что в 30% случаев повышение уровня антиспермальных антител встречаются у пациентов с варикоцеле. Но стоит отметить, что в 30% случаев по результатам этих исследований данные антитела могут встречаться и у здоровых людей. Отсутствие высоких концентраций антиспермальных антител в сыворотке крови мы связываем с ранним выявлением заболевания и отсутствием долгого периода наблюдения (более 1 года).

Сведения о концентрации клаудина 11 в сыворотке крови практически отсутствуют в литературных источниках, имеющиеся данные относятся к иммуногистохимическим исследованиям и выполнены на материале, полученном с помощью пункционной биопсии тестикулы у взрослых. Этот метод был недопустим у детей в связи с его инвазивностью. Нами впервые проведено определение концентрации клаудина 11 в сыворотке крови. До оперативной коррекции выявлена очень низкая концентрация клаудина 11 (0,07±0,006 нг/мл), через 6 месяцев после оперативного лечения изменений также не наблюдалось (0,07±0,003 нг/мл). Результаты были сопоставимы с группой сравнения (0.06±0,002 нг/мл).

У детей со сроками наблюдения до оперативного лечения менее 6 месяцев и более 6 месяцев (до 1 года), значимых различий инструментальных и лабораторных показателей нарушения ГТБ не обнаружено.

В раннем послеоперационном периоде, через 1 месяц после хирургической коррекции у детей всех групп отмечалась тенденция, а через 6 месяцев уже достоверно выявлено увеличение объема гонад, повышение индекса резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка и уменьшение диаметра вен гроздьевидного сплетения левой гонады.

Через 1 месяц у 74 детей (97%) отсутствовал патологический реверсный компонент кровотока в венах гроздьевидного сплетения. Через полгода при проведении УЗИ с допплерографией у детей регистрировался только антеградный кровоток.

На протяжении всего исследования отмечено достоверное повышение уровня ингибина В в сыворотке крови ($p<0.001$).

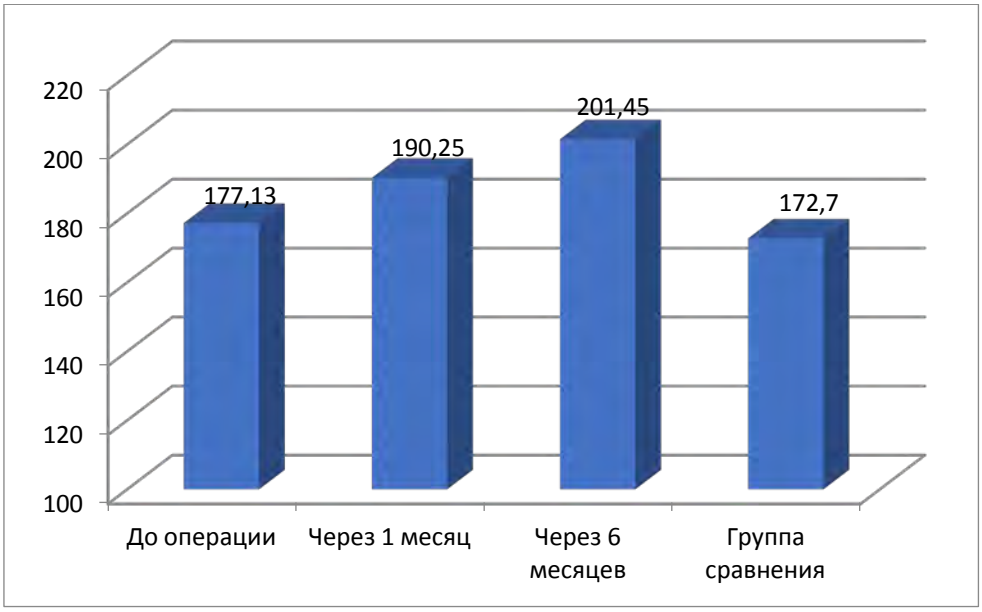


Рисунок 13. Изменение уровня ингибина В (пг/мл) в сыворотке крови до и после оперативного лечения

Нами выявлена прямая корреляция между ингибином В и объемом левого яичка. Аналогичная корреляция получена между индексом резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка и его объемом. Данная закономерность представлена в таблице 36. Такая взаимосвязь свидетельствует о нормальном функционировании клеток Сертоли на фоне улучшении трофики гонады и ее естественном росте после проведенного оперативного лечения.

Таблица 36

Корреляция ультразвуковых показателей и ингибина В через 6 месяцев после операции

	Объем левого яичка	Индекс резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка
Объем левого яичка	r=1 P<0,001	r=0,34 P<0,01
Индекс резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка	r=+0,34 P<0,01	r=1 P<0,001
Ингибин В	r=0,46 P<0,001	r=0,23 P<0,05

Концентрация клаудина 11 в сыворотке крови на протяжении всего наблюдения оставалась на минимальном уровне у всех групп детей вне зависимости от методики оперативного лечения или сроков наблюдения до хирургической коррекции как и в группе сравнения (рисунок 14).

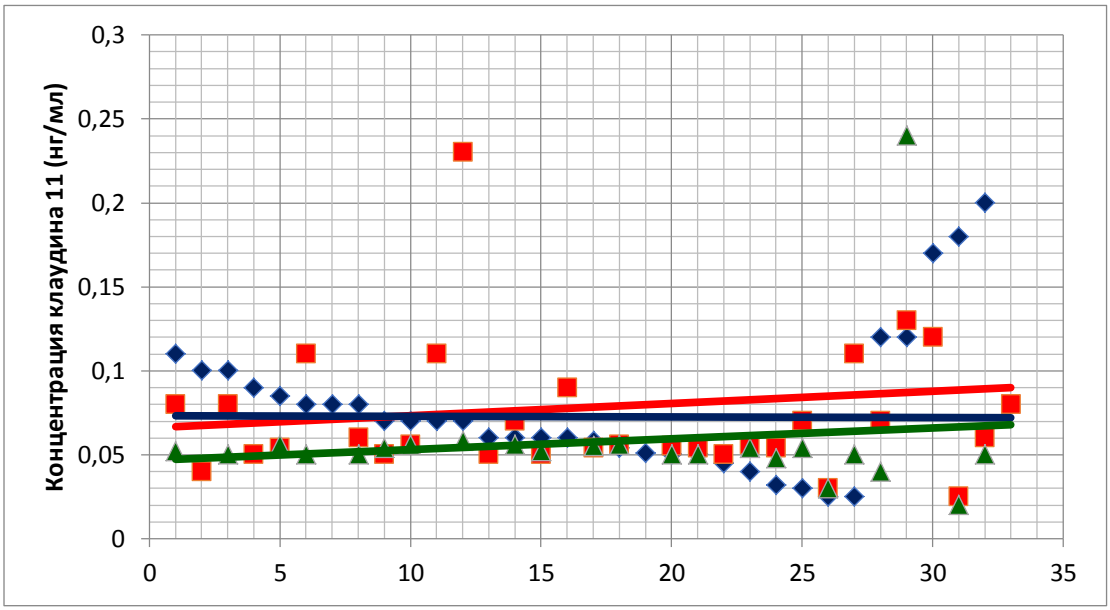


Рисунок 14. Распределение индивидуальной концентрации клаудина 11 у обследованных детей

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствуют о сохранности функции клеток Сертоли и гематотестикулярного барьера у обследованных и оперированных нами детей. Хирургическое лечение проведено в ранние сроки от момента выявления патологии и с применением современных методик, таких как микрохирургическая варикоцелэктомия (операция Мармара) и лапароскопическое лигирование тестикулярной вены, с отсутствием прямого воздействия на ткань яичка, вследствие чего паренхима гонады оставалась интактной при всех применявшихся методах оперативного лечения. Это подтверждается положительной динамикой таких ультразвуковых показателей как объем яичка, микроциркуляция гонады и уровнем лабораторных показателей: достоверно повышается уровень ингибина В после хирургической коррекции, а также сохраняются стабильно низкие показатели концентрации антиспермальных антител и клаудина 11.

Проведение своевременного оперативного лечения варикоцеле способствует сохранности гематотестикулярного барьера, функциональной полноценности клеток Сертоли и как следствие нормальному развитию репродуктивной сферы подростков.

Выводы

Вывод 1

Оперативная коррекция варикоцеле вне зависимости от выбранной методики улучшает состояние кровотока яичек. Через 6 месяцев после оперативного вмешательства отмечается статистически значимое повышение индекса резистентности сосудов яичек (индекс резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка до оперативного лечения 0,53±0,009, через 1 месяц 0,56±0,007, через 6 месяцев 0,6±0,006 P<0,001) и увеличение объема тестикул по данным УЗИ (до оперативного лечения 9,76±0,58 см3, через 1 месяц 10,17±0,56 см3, через 6 месяцев 10,53±0,546 см3 P<0,001).

Вывод 2

Положительная корреляция между индексом резистентности паренхиматозных сосудов яичек, объемом яичек (r=0,34, P<0,01) и уровнем ингибина В (r=0,46, P<0,001) в послеоперационном периоде позволяет использовать данные показатели в качестве маркеров состояния гематотестикулярного барьера. Хирургическая коррекция не оказывает влияния на уровень антиспермальных антител (средний уровень до оперативного лечения 12,09±0,374 Ед/мл, через 1 месяц 12,08±0,25 Ед/мл, через 6 месяцев 12,05±0,287 Ед/мл, группа контроля 12±0,674 Ед/мл P>0,05), что исключает оперативное лечение в качестве возможной причины возникновения аутоиммунных патологических процессов.

Вывод 3

Не выявлено признаков нарушения гематотестикулярного барьера в результате проведения оперативных вмешательств на основании полученных результатов концентрации клаудина 11 в сыворотке крови (до оперативного

лечения 0,07±0,006 нг/мл, через 1 месяц 0,07±0,004 нг/мл, через 6 месяцев 0,07±0,003 нг/мл, группа контроля 0.06±0,002 нг/мл P>0,05).

Вывод 4

Оперативное лечение варикоцеле у детей не имеет негативного влияния на уровень маркера состояния гематотестикулярного барьера ингибина В. Повышение ингибина В на протяжении всего периода наблюдения (до оперативного лечения 177,13±6,434 пг/мл, через 1 месяц 190,25±6,637 пг/мл, через 6 месяцев 201,45±7,263 пг/мл, группа сравнения 172.71±18.862 пг/мл P<0,001) свидетельствует о положительном влиянии хирургической коррекции на течение пубертатного периода.

Практические рекомендации

Показано проведение хирургической коррекции заболевания пациентам с варикоцеле, имеющим длительность наблюдения свыше 6 месяцев и изменения макро- и микроциркуляции гроздьевидного сплетения и яичек.

Необходимо комплексное изучение маркеров функциональной способности яичек (ингибин В), аутоиммунного поражения (антиспермальные антитела) и состояния микроциркуляции органа (УЗИ органов мошонки с допплерографией) до проведения оперативного лечения пациентов с варикоцеле.

Показано изучение концентрации ингибина В у пациентов с корригированным варикоцеле в отдаленном послеоперационном периоде для оценки сперматогенной функции яичек.

Список литературы

1. Акрамов Н.Р. и др. Результаты применения лечебно-диагностического комплекса у мальчиков с синдромом варикоцеле // Практическая медицина. 2009. № 40.

2. Афоко А. А. Сравнительный анализ активного наблюдения и субингвинальной микрохирургии варикоцеле у подростков: автореферат дисс. канд. мед. наук: 14.00.40. Москва, 2009. 36 с.

3. Ахунзянов А.А., Акрамов Н.Р., Нурмеев И.Н. Классификация синдрома варикоцеле у подростков // Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87. №4.

4. Бобоев Д.У., Юлдошев М.А., Хомидов Ф.Б. Лечение варикоцеле формированием микрососудистых межвенозных анастомозов // Современная медицина: актуальные вопросы. 2013. № 26.

5. Боков А.И., Кызласлов П.С., Абдулхамидов А.Н. зЭффективность микрохирургической варикоцелэктомии при мужском бесплодии с последующей стимуляцией сперматогенеза // Урологические ведомости. 2015. Т. 5. № 1.

6. Виноградов И.В. и др. Применение эндоскопического клипирования яичковой вены в забрюшинном пространстве в лечении варикоцеле, осложненного патоспермией и бесплодием //Эндоскопическая хирургия. 2008. Т. 6. С. 48.

7. Гамиов С.И., Авакян А. Идеопатическое бесплодие у мужчин: эпидемиология, этиология, патогенез, лечение. // Врач. 2013. №7. С. 2-4.

8. Гамидов С.И. и др. Хирургическое лечение варикоцеле у мужчин с бесплодием. // Фарматека. 2010. №18-19. С. 44-48.

9. Гарипов Р.М. и др. Эмболизация внутренних семенных вен при варикоцеле, осложненного репродуктивными дисфункциями // Казанский медицинский журнал. 2008. Т. 89. № 3.

10. Делягин В., Тарусин Д.И., Уразбагамбетов А. Ультразвуковые исследования при патологии органов мошонки. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. №3. С. 61-69.

11. Дерунова Т.И. Дифференцированный подход к хирургической тактике у детей с варикоцеле: автореферат дисс. канд. мед. наук: 14.00.35. Москва, 2009. 28 с.

12. Кадыров З.А., Москвичев Д.Д., Фаниев М.В. Показатели ингибина В в сыворотке крови у инфертильных больных. // Андрология и генитальная хирургия. 2016. №1.С. 23-27.

13. Каневская Т.А. Влияние хирургической коррекции андрологической патологии на гормональный и иммунный фон при становлении репродуктивной функции у подростков: дисс. канд. мед. наук: 14.01.08. Москва, 2010. 96 с.

14. Каневская Т.А., Яцык С.П., Безлепкина О.Б. Гормональный статус и маркеры аутоиммунного нарушения сперматогенеза у подростков, перенесших хирургическое лечение по поводу варикоцеле // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 4.

15. Куринов А.Н. Анализ методов диагностики варикоцеле для определения причины развития первичного бесплодия // Медицина и образование в Сибири. Т. 2012. № 6.

16. Мадыкин Ю.Ю., Золотухин О.В. Варикоцеле и нарушения фертильности // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. XX. № 2.

17. Пугачев А.Г. Варикоцеле у подростков: проблема мужской фертильности // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 3. С. 43-46.

18. Ситдыкова М.Э. и др. Сравнительная оценка способов микрохирургической коррекции при варикоцеле // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 1.

19. Смирнов И.Е. и др. Содержание оксида азота в крови у детей с варикоцеле. // Российский педиатрический журнал. 2006. №6. С. 27-29.

20. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. и др. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. / М., 2010. 22 с.

21. Тажетдинов О.Х. Сравнительная оценка лапароскопического клипирования яичковой вены и операции Мармара при варикоцеле //Кремлевская медицина. 2009. № 2. С. 10-12.

22. Тарусин Д.И. Охрана репродуктивного зоровья мальчиков. // Практика педиатра. 2007. №5. С. 35-38.

23. Филиппович В.А. Антеградная мошоночная склеротерапия варикоцеле // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2005. № 3 (11).

24. Филиппович В.А., Гнядо Ю.В., Филиппович И.В. Особенности хирургической техники антеградной мошоночной склеротерапии варикоцеле и ее сравнительная оценка с традиционными операциями // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. № 4 (20).

25. Харченко И.В., Чекмарев В.М., Машков А.Е. Современные подходы к диагностике и лечению варикоцеле // Альманах клинической медицины. 2007. № 16.

26. Biennial Review of Infertility / под ред. D.T. Carrell et al.Cham: Springer International Publishing, 2015.

27. Abd-Elmoaty M.A. et al.Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. № 4. P. 1531–4.

28. Agarwal A. et al.Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. // Urology. 2007. Vol. 70. № 3. P. 532–8.

29. Agarwal A. et al.A unique view on male infertility around the globe. // Reprod. Biol. Endocrinol. 2015. Vol. 13. P. 37.

30. Akbay E. et al.The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. // BJU Int. 2000. Vol. 86. № 4. P.

490–3.

31. Akcar N. et al.Intratesticular arterial resistance and testicular volume in infertile men with subclinical varicocele. // J. Clin. Ultrasound. 2004. Vol. 32. № 8. P. 389–93.

32. Al-Adl A.M. et al.The influence of antisperm antibodies, intratesticular haemodynamics and the surgical approach to varicocelectomy on seminal variables. // Arab J. Urol. 2014. Vol. 12. № 4. P. 309–17.

33. Al-Ali B.M. et al.Clinical parameters and semen analysis in 716 Austrian patients with varicocele. // Urology. 2010. Vol. 75. № 5. P. 1069–73.

34. Al-Daghistani H.I et al. Evaluation of Serum Testosterone, Progesterone, Seminal Antisperm Antibody, and Fructose Levels among Jordanian Males with a History of Infertility. // Biochemistry Research International. 2010. Vol. 2010. 8p.

35. Alsaikhan B. et al.Epidemiology of varicocele. // Asian J. Androl. Vol. 18. № 2. P. 179–81.

36. Al-Taan O.S. et al.Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney presenting as an acute, left sided varicocele. // Int. Urol. Nephrol. 2007. Vol. 39. № 2. P. 369-71.

37. Arain G.M., Awan W.S.,Karim F. Varicocele management – a comparison of Palomo versus inguinal approach. // Biomedica. 2009. Vol.25. P. 10-13.

38. Aso C. et al.Gray-scale and color Doppler sonography of scrotal disorders in children: an update. // Radiographics. 2005. Vol. 25. № 5. P. 1197–214.

39. ASRM PAGES. Report on varicocele and infertility: a comitee opinion. // Fertility nd Sterility. 2014. Vol. 102. № 6. P. 1556 – 1560.

40. Baek M. et al.Nationwide survey to evaluate the prevalence of varicoceles in South Korean middle school boys: a population based study. // Int. J. Urol. 2011. Vol. 18. № 1. P. 55–60.

41. Balci A. et al.Long-term effect of varicocele repair on intratesticular arterial resistance index. // J. Clin. Ultrasound. Vol. 36. № 3. P. 148–52.

42. Baldi M. et al.Varicocele sclerotherapy improves serum inhibin B levels and seminal parameters // 2007.

43. Barroso U. et al.Surgical treatment of varicocele in children with open and laparoscopic Palomo technique: a systematic review of the literature. // J. Urol. 2009. Vol. 181. № 6. P. 2724–8.

44. Barry J. et al.Five mm laparoscopic varicocelectomy versus conventional varicocele ligation in young men with symptomatic varicocele: A randomized clinical study // African J. Urol. 2012. Vol. 18. № 1. P. 12–15.

45. Basar M.M. et al.The effect of varicocele on seminal plasma and serum inhibin-B levels in adolescent and adult men. // Int. Urol. Nephrol. 2010. Vol. 42. № 1. P. 47–51.

46. Bechara C.F. et al.Percutaneous treatment of varicocele with microcoil embolization: comparison of treatment outcome with laparoscopic varicocelectomy. // Vascular. Vol. 17 Suppl 3. P. S129–36.

47. Bernardi R. New incision for therapy of varicocele. // Sem Med. 1992. Vol. 2. P. 165-192.

48. Berntsen M. et al.[Recurrence of varicocele caused by renal tumour]. // Ugeskr. Laeger. 2009. Vol. 171. № 47. P. 3429–30.

49. Binsaleh S., Lo K.C. Varicocelectomy: microsurgical inguinal varicocelectomy is the treatment of choice. // Can. Urol. Assoc. J. 2007. Vol. 1. № 3. P. 277–8.

50. Bolla G. Treatment of Paediatric Varicocele: A Research for the Best Method. // International Journal of Surgical Research. 2014. Vol. 3. №2. P. 27-30.

51. Bonyadi M.R., Madaen S.K., Saghafi M. Effects of Varicocelectomy on Anti-sperm Antibody in Patients with Varicocele. // J. Reprod. Infertil. 2013. Vol. 14. № 2. P. 73–8.

52. Borruto F.A. et al.Laparoscopic vs open varicocelectomy in children and adolescents: review of the recent literature and meta-analysis. // J. Pediatr. Surg. 2010. Vol. 45. № 12. P. 2464–9.

53. Bozhedomov V.A. et al.The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicocelectomy. // Andrology. 2014. Vol. 2. № 6. P. 847–55.

54. Bronstein J.M. et al.Developmental expression of OSP/claudin-11. // J. Neurosci. Res. 2000. Vol. 60. № 3. P. 284–90.

55. Canales B.K. et al.Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population. // Urology. 2005. Vol. 66. № 3. P. 627–31.

56. Cassidy D. et al.Varicocele surgery or embolization: Which is better? // Can. Urol. Assoc. J. 2012. Vol. 6. № 4. P. 266–8.

57. Cavarzere P. et al.Serum inhibin B levels before and after varicocelectomy in early adolescence. // J. Endocrinol. Invest. 2011. Vol. 34. № 9. P. e265–7.

58. Cayan S. et al.The effect of varicocele repair on testicular volume in children and adolescents with varicocele. // J. Urol. 2002. Vol. 168. № 2. P. 731–4.

59. Cayan S. et al.Adolescent varicocele repair: long-term results and comparison of surgical techniques according to optical magnification use in 100 cases at a single university hospital. // J. Urol. 2005. Vol. 174. № 5. P. 2003–6; discussion 2006–7.

60. Cayan S., Shavakhabov S., Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. // J. Androl. Vol. 30. № 1. P. 33–40.

61. Chan P. Management options of varicoceles. // Indian J. Urol. 2011. Vol. 27. № 1. P. 65–73.

62. Chen Q. et al.Laparoscopic Varicocelectomy with Single Incision in Children. // Urol. J. Vol. 12. № 6. P. 2400–3.

63. Cheng C.Y., Mruk D.D. A local autocrine axis in the testes that regulates spermatogenesis. // Nat Rev Endocrinol. 2010. Vol. 6. P. 380-95.

64. Cheng C.Y., Mruk D.D. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. // Pharmacol Rev. 2012. Vol. 64. P. 16-64.

65. Chiba K. et al.Expression pattern of testicular claudin-11 in infertile men. // Urology. 2012. Vol. 80. № 5. P. 1161.e13–7.

66. Chiou R.K. et al.Color Doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: correlation of a new scoring system with physical examination. // Urology. 1997. Vol. 50. № 6. P. 953–6.

67. Cocuzza M. et al.Grade 3 varicocele in fertile men: a different entity. // J. Urol. 2012. Vol. 187. № 4. P. 1363–8.

68. Cooper A. Observations on the structure and diseases of the testis / London: Churchill, 1841.

69. Cui D. et al.Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. // Clin. Chim. Acta. 2015. Vol. 444. P. 29–36.

70. Curling T.B. Practical treatise on diseases of the testis. (in French) / Paris: LabeÂ, 1857.

71. Dadfar M. et al. Pre-operative serum level of inhibin B as a predictor of spermatogenesis improvement after varicocelectomy. // Urol J. 2010. Vol.7. №2. P. 110-4.

72. D Beecroft J.R. Percutaneous varicocele embolization. // Can. Urol. Assoc. J. 2007. Vol. 1. № 3. P. 278–80.

73. Demel R. Chirurgie des Hodens und des Samenstranges // Stuttgart: Enke. P. 217-230.

74. Deshpande A. et al.The validity of testicular catch-up growth and serum FSH levels in the long-term postoperative assessment of laparoscopic varicocele correction in adolescents. // Urol. Ann. 2011. Vol. 3. № 1. P. 29–32.

75. Ding H. et al.Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 10. P. 1536–42.

76. Djaladat H. et al.Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction? // South. Med. J. 2006. Vol. 99. № 1. P. 44–7.

77. Dubin L., Amelar R.D. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. // Fertility and Sterility. 1970. Vol. 21. №. 8. P. 606–609.

78. Dohle G.R. et al. European Association of Urology. Guidelines on Male Infertility. // European Association of Urology, 2010. 64 p.

79. Esposito C. et al.Results and complications of laparoscopic surgery for

pediatric varicocele. // J. Pediatr. Surg. 2001. Vol. 36. № 5. P. 767–9.

80. Espinosa Bravo R. et al.[Renal cell carcinoma and simultaneous left varicocele]. // Arch. españoles Urol. 2003. Vol. 56. № 5. P. 533–5.

81. Ficarra V. et al.Varicocele repair for infertility: what is the evidence? // Curr. Opin. Urol. 2012. Vol. 22. № 6. P. 489–94.

82. Fijak M., Bhushan S., Meinhardt A. Immunoprivileged sites: the testis. // Methods Mol Biol. 2011. Vol. 677. P. 459–470.

83. Fijak M., Meinhardt A. The testis in immune privilege. // Immunol. Rev. 2006. Vol. 213. P. 66–81.

84. Fink C. et al.Claudin-11 is over-expressed and dislocated from the blood-testis barrier in Sertoli cells associated with testicular intraepithelial neoplasia in men. // Histochem. Cell Biol. 2009. Vol. 131. № 6. P. 755–64.

85. Franke F. Zur Operation der Varikozele. Zentralbl Chir. 1992. Vol. 49. P. 45-46.

86. Gökçe A. et al.Hereditary behavior of varicocele. // J. Androl. 2010. Vol. 31. № 3. P. 288–90.

87. Goldstein M. et al.Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. // J. Urol. 1992. Vol. 148. № 6. P. 1808–11.

88. Gómez Beltrán O. et al.[Open surgery, laparoscopic Palomo varicocelectomy and embolization in children with varicocele]. // Cirugía pediátrica organo Of. la Soc. Española Cirugía Pediátrica. 2013. Vol. 26. № 1. P. 9–12.

89. Gorelick J.I., Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. // Fertil. Steril. 1993. Vol. 59. № 3. P. 613–6.

90. Gow A. et al.CNS myelin and sertoli cell tight junction strands are absent in Osp/claudin-11 null mice. // Cell. 1999. Vol. 99. № 6. P. 649–59.

91. Grober E.D. et al.Preservation of testicular arteries during subinguinal microsurgical varicocelectomy: clinical considerations. // J. Androl. 2004. Vol. 25. № 5. P. 740–3.

92. Gye M.C. Expression of occludin in canine testis and epididymis. Reprod Domest Anim. 2004. Vol. 39. P. 43-7.

93. Halpern J. et al.Percutaneous embolization of varicocele: technique, indications, relative contraindications, and complications. // Asian J. Androl. 2016. Vol. 18. № 2. P. 234–8.

94. Handel L.N., Shetty R., Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity. // J. Urol. 2006. Vol. 176. № 5. P. 2138–40; discussion 2140.

95. Hartmann H. Organes geÂnito-urinaires de l'homme / Paris: Steinheil, 1904.

96. Haverfield J.T. et al.Claudin-11 and connexin-43 display altered spatial patterns of organization in men with primary seminiferous tubule failure compared with controls. // Fertil. Steril. 2013. Vol. 100. № 3. P. 658–66.

97. Hewedy E.-S.S. et al.Serum and seminal plasma inhibin-B level in infertile men with varicocele // Hum. Androl. 2015. Vol. 5. № 1. P. 18–22.

98. Isnardi L. Zur operativen Behandlung der Varikozele, ohne weder den Samenstrang noch das Skrotum zu verletzen // Zentralbl Chir. 1922. Vol. 48. P. 1382-1384.

99. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. // J Int Coll Surg. 1960.Vol. 34. P. 742-55.

100. Ivanissevich O., Gregorini H. Una nueva operacioÂ n paracurar el varicocele. // Sem Med. 1918. Vol. 25. P. 575.

101. Jungwirth A. et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. // Andrologia. 2001. Vol. 33. №2. P. 71-4.

102. Jungwirth A. et al. European Association of Urology. Guidelines on Male Infertility. // European Association of Urology, 2015. 42 p.

103. Kandeel F.R. Male Sexual Dysfunction Pathophysiology and Treatment. / USA: Informa Healthcare, 2007.

104. Kantartzi P.D. et al.Male infertility and varicocele: myths and reality. // Hippokratia. 2007. Vol. 11. № 3. P. 99–104.

105. Karmaker U. et al. Comparative study between the outcome of laparoscopic Palomo and open inguinal varicocelectomy. // J Dhaka Med Coll. 2013. Vol. 22.

№2. P. 156-162.

106. Kass E.J., Belman A.B. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. // J. Urol. 1987. Vol. 137. № 3. P. 475–6.

107. Kass E.J., Chandra R.S., Belman A.B. Testicular histology in the adolescent with a varicocele. // Pediatrics. 1987. Vol. 79. № 6. P. 996–8.

108. Kim S.-O., Jung H., Park K. Outcomes of microsurgical subinguinal varicocelectomy for painful varicoceles. // J. Androl. 2012. Vol. 33. № 5. P. 872–5.

109. Kogan S.J. et al. Pediatric varicoceles; changing concepts. In: Ehrlich RE, editor. Dialogue in Pediatric Urology. Vol. 7. Pearl River (New York): William Miller; 1984. P. 1-6.

110. Korets R. et al.Testicular symmetry and adolescent varicocele--does it need followup? // J. Urol. 2011. Vol. 186. № 4 Suppl. P. 1614–8.

111. Krause G. et al.Structure and function of claudins // Biochim. Biophys. Acta - Biomembr. 2008. Vol. 1778. № 3. P. 631–645.

112. Krause W.K.H., Naz R.K. Immune Infertility. The Impact of Immune Reactions on Human Infertility. / Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2009.

113. Lee J. et al.Varicoceles: the diagnostic dilemma. // J. Androl. 2008. Vol. 29. № 2. P. 143–6.

114. Lee J.Y. et al.Microsurgical intermediate subinguinal varicocelectomy. // Int. Surg. 2014. Vol. 99. № 4. P. 398–403.

115. Lenk S. et al. Comparison of different methods of treating varicocele. // J Androl. 1994. Vol. 15 Suppl. P. 34S-37S.

116. Levinger U. et al.Is varicocele prevalence increasing with age? // Andrologia. 2007. Vol. 39. № 3. P. 77–80.

117. Lui W.-Y. et al.Sertoli cell tight junction dynamics: their regulation during spermatogenesis. // Biol. Reprod. 2003. Vol. 68. № 4. P. 1087–97.

118. Manzoor S.M. et al.Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility. // J. Ayub Med. Coll. Abbottabad. 2012. Vol. 24. № 3-4. P. 113–6.

119. Mascarenhas M.N. et al.National, regional, and global trends in infertility

prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. // PLoS Med. 2012. Vol. 9. № 12. P. e1001356.

120. May M. et al.Body size and weight as predisposing factors in varicocele. // Scand. J. Urol. Nephrol. 2006. Vol. 40. № 1. P. 45–8.

121. McCabe M.J. et al.Claudin-11 and occludin are major contributors to Sertoli cell tight junction function, in vitro. // Asian J. Androl. 2016. Vol. 18. № 4. P. 620–6.

122. Meachem S.J., Nieschlag E., Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. // European Journal of Endocrinology. 2001. Vol.145. P. 561-571

123. Mehraban D. et al.Comparison of nitric oxide concentration in seminal fluid between infertile patients with and without varicocele and normal fertile men. // Urol. J. 2005. Vol. 2. № 2. P. 106–10.

124. Mehta A., Goldstein M. Microsurgical varicocelectomy: a review. // Asian J. Androl. 2013. Vol. 15. № 1. P. 56–60.

125. Meinhardt A., Hedger M.P. Immunological, paracrine and endocrine aspects of testicular immune privilege. // Mol Cell Endocrinol. 2010. Vol. 335. P. 60–68.

126. Miersch W.D. et al. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. // Br J Urol. 1995. Vol. 76. №5. P. 636-8.

127. Mirilas P., Mentessidou A. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. // J. Androl. 2011. Vol. 33. № 3. P. 338–49.

128. Mital P., Hinton B.T., Dufour J.M. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. // Biol. Reprod. 2011. Vol. 84. № 5. P. 851–8.

129. Mitropoulos D. et al.Nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities in the spermatic vein of patients with varicocele: a potential role for nitric oxide and peroxynitrite in sperm dysfunction. // J. Urol. 1996. Vol. 156. № 6. P. 1952–8.

130. Mohammadi A. et al.Varicocele and nutcracker syndrome: sonographic findings. // J. Ultrasound Med. 2010. Vol. 29. № 8. P. 1153–60.

131. Mokhtari G. et al.Comparison of prevalence of varicocele in first-degree relatives of patients with varicocele and male kidney donors. // Urology. 2008. Vol. 71. № 4. P. 666–8.

132. Morita K. et al.Claudin-11/OSP-based tight junctions of myelin sheaths in brain and Sertoli cells in testis. // J. Cell Biol. 1999. Vol. 145. № 3. P. 579–88.

133. Mostafa T. et al.Reactive oxygen species and antioxidants relationship in the internal spermatic vein blood of infertile men with varicocele. // Asian J. Androl. 2006. Vol. 8. № 4. P. 451–4.

134. Mazaud-Guittot S. et al. Claudin 11 deficiency in mice results in loss of the Sertoli cell epithelial phenotype in the testis. // Biol Reprod. 2010. Vol. 82. P. 202-13.

135. Mruk D.D., Cheng C.Y. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. № 5. P. 747–806.

136. Nah W.H. et al.Claudin-11 expression increased in spermatogenic defect in human testes. // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. № 1. P. 385–8.

137. Narath A. Zur Radicaloperation der Varikocele. // Wien Klin Wochenschr. 1900. Vol. 13. P. 73-79.

138. Nielsen M.E. et al.Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index. // Urology. 2006. Vol. 68. № 2. P. 392–6.

139. Nöske H.-D., Weidner W. Varicocele - a historical perspective // World J. Urol. 1999. Vol. 17. № 3. P. 151–157.

140. Oh Y.S. et al.Changes in Inflammatory Cytokines Accompany Deregulation of Claudin-11 which Forms Inter-Sertoli Tight Junctions in Varicocele Rat Testes. // J. Urol. 2016.

141. Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. // Scand. J. Urol. Nephrol. 1971. Vol. 5. № 1. P. 27–32.

142. Ozbek E. et al.Increased nitric oxide production in the spermatic vein of patients with varicocele. // Eur. Urol. 2000. Vol. 37. № 2. P. 172–5.

143. Ozbek E. et al.Preoperative and postoperative seminal nitric oxide levels in patients with infertile varicocele. // Arch. Ital. di Urol. Androl. organo Uff. [di] Soc. Ital. di Ecogr. Urol. e Nefrol. / Assoc. Ric. Urol. 2009. Vol. 81. № 4. P. 248–50.

144. Ozden C. et al.Effect of varicocelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele. // Scand. J. Urol. Nephrol. 2008. Vol. 42. № 5. P. 441–3.

145. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new tech-nique. J Urol. 1949. Vol. 61. P. 604-607.

146. Park K., Cho S.Y., Kim S.W. The surgical difficulty of microsurgical subinguinal varicocelectomy is similar regardless of age. // J. Urol. 2011. Vol. 186. № 6. P. 2397–401.

147. Pasqualotto F.F. Clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation in a university hospital. // Urol Int. 2006. Vol. 76. №2. P. 122-5.

148. Pasqualotto F.F. et al.Varicocelectomy does not impact pregnancy outcomes following intracytoplasmic sperm injection procedures. // J. Androl. 2012. Vol. 33. № 2. P. 239–43.

149. Pauroso S. et al.Varicocele: Ultrasonographic assessment in daily clinical practice. // J. Ultrasound. 2011. Vol. 14. № 4. P. 199–204.

150. Peterson A.C., Lance R.S., Ruiz H.E. Outcomes of varicocele ligation done for pain. // J Urol. 1998. May. Vol. 159. № 5. P. 1565-7.

151. Pierik F.H. et al.Increased serum inhibin B levels after varicocele treatment. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2001. Vol. 54. № 6. P. 775–80.

152. Pierik F.H. et al.Inhibin B: a novel marker of spermatogenesis. // Ann. Med. 2003. Vol. 35. № 1. P. 12–20.

153. Pilatz A. et al.Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? // World J. Urol. 2011. Vol. 29. № 5. P. 645–50.

154. Pinggera G.-M. et al.Assessment of the intratesticular resistive index by colour Doppler ultrasonography measurements as a predictor of spermatogenesis.

// BJU Int. 2008. Vol. 101. № 6. P. 722–6.

155. Prabakaran S. et al.Adolescent varicocele: association with somatometric parameters. // Urol. Int. 2006. Vol. 77. № 2. P. 114–7.

156. Prasivoravong J. et al.Beneficial effects of varicocele embolization on semen parameters. // Basic Clin. Androl. 2014. Vol. 24. № 1. P. 9.

157. Raheem O.A. Surgical management of adolescent varicocele: Systematic review of the world literature. // Urol. Ann. 2013. Vol. 5. № 3. P. 133–9.

158. Raman J.D., Walmsley K., Goldstein M. Inheritance of varicoceles. // Urology. 2005. Vol. 65. № 6. P. 1186–9.

159. Romeo C. et al.Altered serum inhibin b levels in adolescents with varicocele. // J. Pediatr. Surg. 2007. Vol. 42. № 2. P. 390–4.

160. Rothmann C.M. The varicocele. Urology. 1980. Vol. 15. P. 99-100.

161. Rumke P. The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligospermia. Vox Sang 1954. №4. P. 135-40.

162. Sangrasi A.K. et al. Laparoscopic Versus Inguinal (Ivanissevich) Varicocelectomy. // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2010. Vol. 20. №2. P. 106-111.

163. Schiff J. et al.Managing varicoceles in children: results with microsurgical varicocelectomy. // BJU Int. 2005. Vol. 95. № 3. P. 399–402.

164. Schoor R.A., Elhanbly S.M., Niederberger C.S. The pathophysiology of varicocele-associated male infertility // Curr. Urol. Rep. 2001. Vol. 2. № 6. P. 432–436.

165. Schwentner C. et al.Laparoscopic varicocele ligation in children and adolescents using isosulphan blue: a prospective randomized trial. // BJU Int. 2006. Vol. 98. № 4. P. 861–5.

166. Semiz I. et al.The investigation of correlation between semen analysis parameters and intraparenchymal testicular spectral Doppler indices in patients with clinical varicocele. // Ultrasound Q. 2014. Vol. 30. № 1. P. 33–40.

167. Shafik A., Khalil A.M., Saleh M. The fasciomuscular tube of the spermatic cord. A study of its surgical anatomy and relation to varicocele. A new concept

for the pathogenesis of varicocele. // Br. J. Urol. 1972. Vol. 44. № 2. P. 147–51.

168. Shin J.H., Lim J.S. Surgical Repair of Varicocele: a Comparative Study of the Retroperitoneal Approach of Palomo, the Modified Palomo Technique and the Microsurgical Inguinal Approach of Ivanisseivich's Technique. // Korean J Urol. 2006. Vol. Oct;47. №10. P. 1086-1092.

169. Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H. Effects of grade 1 varicocele detected in the pediatric age-group on testicular development. // J. Pediatr. Surg. 2009. Vol. 44. № 10. P. 1995–8.

170. Seyferth W. et al. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. // Radiology. 1981. Vol. 139. №2. P. 335-40.

171. Sigmund G. et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. // Radiology. 1987. Vol. 164. №1. P. 161-8.

172. Sinanoglu O., Eyyupoglu S.E., Ekici S. Ipsilateral Testicular Catch-Up Growth Rate Following Microsurgical Inguinal Adolescent Varicocelectomy. // The Scientific World Journal. 2012. Vol. 2012. Article ID 356374. 4 p.

173. Su L., Cheng C.Y., Mruk D.D. Drug transporter, P-glycoprotein (MDR1), is an integrated component of the mammalian blood-testis barrier. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009. Vol. 41. № 12. P. 2578–87.

174. Tan S.M. et al. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol // 1995. Vol. 75. №4. P. 523-8.

175. Tanahatoe S.J. et al.Influence of varicocele embolization on the choice of infertility treatment. // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. № 6. P. 1679–83.

176. Tauber R. et al. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. // J Urol. 1994. Vol. 151. №2. P. 386-90.

177. Tauber R., Johnsen N. Die antegrade skrotale Verödung zur Behandlung der Testevarikozele. Urologe [A]. 1992. Vol. 32. P. 320-326.

178. Thomas J.C., Elder J.S. Testicular growth arrest and adolescent varicocele: does varicocele size make a difference? // J. Urol. 2002. Vol. 168. № 4 Pt 2. P. 1689–91; discussion 1691.

179. Tiseo B.C., Esteves S.C., Cocuzza M.S. Summary evidence on the effects of

varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men. // Asian J. Androl. 2016. Vol. 18. № 2. P. 239–45.

180. Tiwari-Woodruff S.K. et al.OSP/claudin-11 forms a complex with a novel member of the tetraspanin super family and beta1 integrin and regulates proliferation and migration of oligodendrocytes. // J. Cell Biol. 2001. Vol. 153. № 2. P. 295–305.

181. Tsao C.-W. et al.The relationship between varicoceles and obesity in a young adult population. // Int. J. Androl. 2009. Vol. 32. № 4. P. 385–90.

182. Ucer O. et al. Does Varicocele Affect Testicular Arterial Blood Flow? // Firat Medical Journal. 2015. Vol. 20. №1. P. 29-32.

183. Unsal A. et al.Resistance and pulsatility index increase in capsular branches of testicular artery: indicator of impaired testicular microcirculation in varicocele? // J. Clin. Ultrasound. 2007. Vol. 35. № 4. P. 191–5.

184. Valentino M. et al.Children and adults varicocele: diagnostic issues and therapeutical strategies. // J. Ultrasound. 2014. Vol. 17. № 3. P. 185–93.

185. Vanlangenhove P. et al.Pathophysiology, diagnosis and treatment of varicoceles: a review. // Minerva Urol. Nefrol. 2014. Vol. 66. № 4. P. 257–82.

186. Vaughan E.D.J. et al. Impotence and Infertility. / USA: Springer Science and Business Media, 2013.

187. Wang J. et al.Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. // Asian J. Androl. 2015. Vol. 17. № 1. P. 74–80.

188. Wilson L. Sperm agglutinins in human semen and blood. Proc Soc Exp Biol Med 1954. Vol. 85. P. 652-55.

189. Winters B.R., Walsh T.J. The epidemiology of male infertility. // Urol. Clin. North Am. 2014. Vol. 41. № 1. P. 195–204.

190. World Health Organization. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen, 3th edition. / Cambridge, Cambridge University Press, 1992.

191. World Health Organization. WHO laboratory manual for the Examination

and processing of human semen, 5th edition. / Cambridge, Cambridge University Press, 2010.

192. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. / Cambridge, Cambridge University Press, 2000.

193. Xu Y. et al.[Relationship of nitric oxide and nitric oxide synthase with varicocele infertility]. // Zhonghua Nan Ke Xue. 2008. Vol. 14. № 5. P. 414–7.

194. Xu J. et al. Zona occludens-2 is critical for blood-testis barrier integrity and male fertility. // Mol Biol Cell. 2009. Vol. 20. №20. P. 4268-77.

195. Yaman O. et al.Results of microsurgical subinguinal varicocelectomy in children and adolescents. // Urology. 2006. Vol. 68. № 2. P. 410–2.

196. Yasim A. et al.Clinical and subclinical varicocele incidence in patients with primary varicose veins requiring surgery. // Ann. Vasc. Surg. 2013. Vol. 27. № 6. P. 758–61.

197. Yoon S.I. et al. Expression of occludin in testis and epididymis of wild rabbits, Lepus sinensis coreanus. // Reprod Domest Anim. 2009. Vol. 44. P. 745-50.

198. Zhang M. et al. The effects of varicocelectomy on testicular arterial blood flow: laparoscopic surgery versus microsurgery. // Urol J. 2014. Vol. 11. №5. P. 1900-6.

199. Zini A. Varicocelectomy: microsurgical subinguinal technique is the treatment of choice. // Can. Urol. Assoc. J. 2007. Vol. 1. № 3. P. 273–6.

200. Zoege von Manteuel W. Operation der Varikokele // Zentralbl Chir. 1922. Vol. 49. P. 1210-1211.