СТАТЬЯ

УДК 616.697

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ВАРИКОЦЕЛЕ У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ**

¹Агруц Р.В., ^{1,2}Яковец Е.А.

¹Новосибирский государственный университет (НГУ), Новосибирск;

²ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирская клиническая районная больница № 1»,
Новосибирск, e-mail: cantavitt@gmail.com

Мужское бесплодие – многофакторный синдром, охватывающий широкий спектр расстройств. К анатомическим дефектам, лежащим в основе мужского бесплодия, относят варикоцеле, однако точной связи между варикоцеле и бесплодием не установлено, но в 25–40% случаев варикоцеле ассоциируется с патологической спермограммой и уменьшением объема яичка. В статье раскрывается проблема взаимосвязи варикоцеле и бесплодия у мужчин, а также оценивается восстановление репродуктивной функции после оперативного лечения и без него. Цель исследования: оценить и сравнить восстановление репродуктивной функции у пациентов после оперативного и консервативного лечения варикоцеле. Материалы и методы: в период с 2018 по 2019 год проводилось обследование и лечение 64 пациентов с варикоцеле на базе Центра новых медицинских технологий в г. Новосибирск. В результате через 3 месяца после лечения была проведена оценка восстановления репродуктивной функции, и в итоге улучшение показателей спермограммы до нормозооспермии после оперативного лечения произошло в 72,0%, в то время как без варикоцелэктомии только в 27,3%. К тому же восстановление фертильности достоверно было выше при оперативном лечении односторонней формы.

Ключевые слова: варикоцеле, варикоцелэктомия, мужское бесплодие, спермограмма

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT
OF VARICOCELE IN MEN WITH INFERTILITY**

¹Agruts R.V., ^{1,2}Yakovets E.A.

¹Novosibirsk State University, Novosibirsk;

²State-funded health institution of the Novosibirsk region
«Novosibirsk clinical district hospital No. 1», Novosibirsk, e-mail: cantavitt@gmail.com

Male infertility is a multifactorial syndrome covering wide range of disorders. The anatomical abnormalities underlying male infertility include varicocele, however, an exact correlation between varicocele and infertility has not been established, but in 25–40% of cases varicocele is associated with pathological spermogram and decrease in testicular volume. The article focuses on the correlation between varicocele and infertility in men, and it also assesses recovery of reproductive function after surgical treatment and without it. Objective: to evaluate and compare the recovery of reproductive function in patients after surgical and conservative treatment of varicocele. Materials and methods: During the period from 2018 to 2019, 64 patients with varicocele were examined and treated at the Center for New Medical Technologies in Novosibirsk. As a result, 3 months after the treatment, the recovery of reproductive function was assessed, subsequently, improvements of spermogram parameters to normozoospermia after surgical treatment occurred in 72.0%, while only 27.3% without varicocelectomy. In addition, recovery of fertility was significantly higher in surgical treatment of a one-sided form.

Keywords: varicocele, varicocelectomy, male infertility, spermogramma

Какова распространённость мужского бесплодия и какая доля бесплодия приходится на мужчин?

Крайне важно знать распространённость заболевания, чтобы оценить возможные осложнения, предоставить рациональные ресурсы и назначить адекватное лечение. Однако для мужского бесплодия этот простой вопрос до сих пор не нашел ответа. Определение распространённости мужского бесплодия является сложной задачей, например уже изначально возникает трудность из-за отсутствия преемственности в определении понятия «бесплодие» [1; 2]. Общепринятым является определение «бесплодия» как неспособность забеременеть в течение 12 месяцев при незащищённом

половом акте, однако некоторые исследования включают пары, у которых беременность закончилась выкидышем [3].

Кроме того, показатели первичного и вторичного бесплодия среди мужчин сильно разнятся в различных исследованиях. Для оценки распространённости мужского бесплодия используют изучение параметров спермограммы и определение частоты аномалий спермы по сравнению со стандартными диапазонами [4]. В 2015 г. Agarwaletal. [3] попытались провести систематический обзор по эпидемиологии мужского бесплодия, но из-за нехватки высококачественных сопоставимых исследований сделать надежных выводов им не удалось. В последней публикации оценки

распространенности мужского бесплодия в Великобритании, по данным Datta et al. 2016 г. [1], было продемонстрировано, что каждая 8-я женщина и каждый 10-й мужчина имели опыт бесплодия, что соответствует 12,5% и 10,1% соответственно, но этот тип исследования необходимо повторить в различных географических регионах для повышения уровня достоверности. Резюмируя вышесказанное, в настоящее время невозможно определить распространенность мужского бесплодия среди населения планеты, страны или региона, включая отдельные группы населения [3; 5–7].

Каково влияние варикоцеле на мужскую фертильность?

По данным литературы, существуют убедительные доказательства, которые показывают связь наличия варикоцеле с мужским бесплодием, гипотрофией яичек и аномальными параметрами спермы [8]. Данная патология является одной из наиболее распространенных причин мужского бесплодия, по данным литературы, среди мужчин с первичным бесплодием распространенность варьирует от 19% до 41%, а при вторичном от 45% до 81% [9]. Оперативное лечение варикоцеле широко применялось в течение нескольких десятилетий в области лечения мужского бесплодия, но вопрос относительно благоприятного влияния на мужскую фертильность остается спорным и противоречивым.

В эпоху доказательной медицины клиническое значение диагноза и последующего лечения варикоцеле при бесплодии является спорным, так как не существует уровня 1А, свидетельствующего о причинно-следственной связи между наличием варикоцеле и мужским бесплодием [3; 5].

Варикоцеле – это аномальное расширение венозных сплетений в тестикулярной системе. Венозная кровь из венозных сплетений яичка поднимается по паховому каналу, впадая во внутреннюю семенную вену, и заканчивается в брюшной полости, правая непосредственно в нижней полой вене, в то время как слева соединяется с левой почечной веной, в которой давление относительно выше. Эта анатомическая особенность объясняет частоту распространения левостороннего варикоцеле с распространенностью до 90% случаев [10]. Чаще всего клинически варикоцеле протекает бессимптомно, и зачастую лишь неспособность к зачатию приводит данную группу пациентов к врачу. Диагностика и лечение варикоцеле изучается Американской, Европейской урологической ассоциацией, Американским обществом репродуктивной медицины (AUA, EAU, ASRM), однако ре-

комендации относительно лечения до сих пор остаются непоследовательными и расплывчатыми, причиной тому являются противоречивые данные [5; 6].

Основным руководством, предназначенным для выявления и лечения варикоцеле при мужском бесплодии, является руководство Европейской ассоциации урологов, которое впервые было опубликовано в 2001 г., с последующими обновлениями, последнее из которых было в 2014 г. [8]. Предлагается несколько теорий для объяснения влияния варикоцеле на сперматогенез и мужское бесплодие, основные из них: повышение внутриклеточной температуры, повышение концентрации активных форм кислорода (АФК), теория венозной гипертензии, передаваемая в яички, рефлюкс метаболитов надпочечников [11].

Наиболее распространенная теория заключается в том, что при увеличении кровотока происходит повышение температуры яичек, вследствие чего происходит повышение окислительного стресса и высвобождение АФК, которые обладают прямым токсическим эффектом [4].

Молекулярные механизмы влияния окислительного стресса на сперматогенез [4]:

1. Фрагментация ДНК: основным этапом сохранения мужской фертильности является надлежащая функция и защита ДНК, которая зависит от структуры хроматина. В свою очередь ремоделирование и конденсирование хроматина связано с обменом гистона протамином в ядре сперматиды, этот процесс важен для стабилизации ядра и является защитным от токсических метаболитов, чрезмерного нагрева и окислительного стресса. Восприимчивость ДНК к повреждению связана с дефектом именно в этом механизме. Ряд авторов продемонстрировали, что у пациентов с варикоцеле в сперме увеличивается количество аномальной упаковки хроматина.

2. Роль митохондрий: от нормальной функции митохондрии зависит подвижность сперматозоидов. Данные органеллы являются основным источником активных форм кислорода, которые необходимы для конденсации, повышения активности акросомы и оплодотворения. Снижение подвижности сперматозоидов и повреждение их ДНК связано с аномальной митохондриальной активностью и повышением АФК. В настоящее время известно, что у пациентов с варикоцеле высокий процент сперматозоидов с неактивными митохондриями, что еще раз доказывает теорию окислительного стресса.

3. Апоптоз и его связь с бесплодием: во время нормального сперматогенеза

в результате апоптоза погибает около 75 % сперматозоидов. Причинами повышения апоптоза могут стать снижение уровня тестостерона, повышение температуры яичка, а также накопление токсичных метаболитов. Все эти процессы существуют у пациентов с варикоцеле.

Из вышеизложенного следует вывод, что при варикоцеле изменяется не только количественный показатель спермограммы (объем эякулята, подвижность сперматозоидов, общее количество), но также затрагиваются молекулярные механизмы, которые приводят к изменению их морфологии [2]. Однако нельзя не учитывать, что только лишь у 40 % мужчин, страдающих варикоцеле, низкая фертильность, а остальные же никаких симптомов не имеют, связано это с многофакторностью и различными патофизиологическими механизмами влияния варикоцеле на репродуктивную функцию. Если стоит вопрос о лечении варикоцеле, то наиболее распространенным методом лечения мужского бесплодия при данной патологии является оперативное лечение, тем не менее польза от лечения до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий в течение двух десятилетий. По данным Shridharani A. et al. [7] (2016), который изучил метаанализ четырех РКИ варикоцелэктомии у мужчин с клинически определяемым варикоцеле, олигозооспермией и иными необъяснимыми причинами бесплодия, получен благоприятный результат после хирургической коррекции, также отчет комитета ASRM подтверждает эти данные [5; 12].

Цель исследования: оценить и сравнить восстановление репродуктивной функции у пациентов после оперативного и консервативного лечения варикоцеле.

Материалы и методы исследования

В период с 2018 по 2019 г. было проведено обследование и лечение 64 пациентов с диагностированным варикоцеле, из них в 47 случаях варикоцеле было ассоциировано с бесплодием. Исследовательская работа и ретроспективный анализ выполнялись в Центре новых медицинских технологий г. Новосибирска.

В ходе исследования использовались следующие методы: изучение анамнеза, объективный осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки, определение гормонального статуса, анализ спермограммы, а также бактериологическое исследование эякулята. Все мужчины по результатам обследования были консультированы урологом-андрологом.

Диагностика мужского бесплодия, ассоциированного с варикоцеле, выполнялась

по рекомендациям EAU и AUA с соблюдением следующих пунктов: сбор подробного анамнеза, включая детальную репродуктивную оценку обоих половых партнеров [5]; выполнение двух анализов спермограммы, так как верифицированная диагностика мужского фактора бесплодия указывается только в случае двух аномальных анализов спермы [13]; физикальное обследование при диагностике варикоцеле проводилось для оценки его степени, дополнительно выполнено УЗИ органов мошонки с цветным дуплексным сканированием. Для анализа и интерпретации спермограммы использовали лабораторные критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2010 г. [5].

Анализ спермограммы являлся определяющим для оценки мужской фертильности. Клиническое значение варикоцеле с точки зрения его влияния на фертильность мужчины зависит главным образом от аномальных значений в спермограмме, так как выше было указано, что до 60 % мужчин с варикоцеле фертильны [9].

Критериями включения в исследование были следующие: мужчины в возрасте от 18 до 55 лет, мужское бесплодие, варикоцеле.

Критериями исключения: пациенты с инфекциями, передающимися половым путем, первичной дисфункцией яичек.

После первичного обследования дальнейшего дообследования и лечение проводилось среди 47 пациентов, у которых варикоцеле рассматривалось как самостоятельная причина бесплодия. Все пациенты были распределены на две группы: основную группу (n = 25) составили пациенты после оперативного лечения варикоцеле; в группу контроля (n = 22) включены были пациенты после консервативного лечения.

Для проведения варикоцелэктомии были определены следующие показания: варикоцеле 2-й, 3-й степени и аномальные показатели спермограммы; мужское бесплодие, ассоциированное с варикоцеле при отсутствии других причин, с сохраненной фертильностью у женщин; дополнительными показаниями к лечению по заключению комитета ASRM определены следующие: молодые мужчины с повышенным риском и ипсилатеральной дисфункцией яичек и нормальными параметрами спермограммы, а также мужчины с варикоцеле 3-й степени и симптомами, связанными с дефицитом тестостерона [5; 12].

Результаты исследования и их обсуждение

Частота встречаемости бесплодия у пациентов с варикоцеле составила 73 %

(47/64), из них первичное бесплодие было выявлено у 11 пациентов (23%), в то время как вторичное составило 77% (36/47).

В 85% (40/47) случаев варикоцеле было односторонним, у 7 пациентов (15%) диагностировано двустороннее.

Среди вариантов патоспермии преобладала астенотератозооспермия, выявленная у 15 пациентов, и тератозооспермия у 10 пациентов.

Оперативное лечение проведено 25 пациентам, из них: операция Мармара выполнена в 84% (21/25), а 4 пациентам (16%) – лапароскопическая варикоцелэктомия с обеих сторон, остальная же часть пациентов (n = 22) находилась на консервативной терапии, составив группу контроля.

Операция Мармара была выполнена следующим образом: выделение семенного канатика одним блоком после разреза в проекции наружного пахового кольца, с последующим выделением вен яичка. С помощью рассасывающейся нити проводили перевязку расширенных вен, после чего пересекали их. Количество вен варьировалось от 3 до

10 штук. Затем производилось послойное ушивание операционной раны. Длительность операции 30–60 минут, в среднем 41,4 мин. Все операции проводились под местной инфильтративной анестезией 0,5% раствора лидокаина.

Лапароскопическая варикоцелэктомия проводилась по стандартной методике с использованием трех троакаров: вены лигировались отдельно от артерий. Длительность операций составила от 20 до 28 минут, в среднем 26 минут.

Оценка репродуктивной функции проводилась через 3 месяца после лечения, в результате улучшения показателей спермограммы до нормозооспермии после оперативного лечения произошло в 72% случаев (18/25), в то время как без варикоцелэктомии только в 27% (6/22) ($p < 0,05$). Для более детального изучения эффективности оперативного лечения, проведена сравнительная оценка восстановления фертильности после лечения односторонней формы в сравнении с двусторонней, результаты чего продемонстрированы на рис. 2.

Рис. 1. Варианты патоспермии у обследованных пациентов

Рис. 2. Оценка фертильности после варикоцелэктомии

Исходя из полученных нами результатов, установлено, что улучшение показателей спермограммы до нормоспермии достоверно выше у пациентов после лечения одностороннего варикоцеле: 89,2% против 20,0% ($p < 0,05$). К тому же у пациентов с двусторонним варикоцеле сохранялась тератозооспермия от 0 до 3% по Крюгеру в 28,6% случаев.

В течение 3–6 месяцев от 16 (88,9%) фертильных пациентов после варикоцелэктомии в супружеской паре наступила беременность, в то время как среди фертильных пациентов без оперативного лечения ни в одной из супружеских пар. В нашем исследовании было продемонстрировано, что оперативное лечение варикоцеле у мужчин из супружеских пар, планирующих деторождение, рекомендуется при наличии определенных критериев, согласно которым они и были включены в исследование. Все же «золотым стандартом» лечения варикоцеле является хирургическое вмешательство, так как необходимо выполнить именно окклюзию расширенных вен, образующих лозовидное сплетение, что, к сожалению, консервативными методами осуществить не удается. Как мы видим, результаты исследования были прогнозируемы и не противоречат имеющимся исследованиям [12; 14].

Заключение

Проведение варикоцелэктомии показало у инфертильных мужчин с патоспермией при варикоцеле. Оперативное лечение дает хорошие результаты, однако восстановление фертильности достоверно выше при одностороннем варикоцеле.

Список литературы

1. Datta J., Palmer M.J., Tanton C., Gibson L.J., Jones K.G., Macdowall W., Glasier A., Sonnenberg P., Field N., Mercer C.H., Johnson A.M., Wellings K. Prevalence of infertility and help seeking among 15000 women and men. *Human Reproduction*. 2016. Vol. 31. Issue 9. P. 2108–2118. DOI: 10.1093/humrep/dew123.
2. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R., Giwercman A., Zopa Z., Tournaye H., Krausz C. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European Urology*. Vol. 62. Issue 2. P. 324–332. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048.
3. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015. vol. 13. P. 1–9. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
4. Dieamant F., Petersen C.G., Mauri A.L., Conmar V., Mattila M., Vagnini L.D., Renzi A., Costa B.P., Zamara C., Oliveira J.B.A., Baruffi R.L.R., Franco J.G. Jr. Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis. *JBRA Assisted Reproduction*. 2017. Vol. 21(4). P. 295–301. DOI: 10.5935/1518-0557.20170053.
5. ASRM Obesity and reproduction: A committee opinion Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and Sterility*. 2015. Vol. 104(5). P. 1116–1126. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.018.
6. AUA 2010 The Optimal Evaluation of the Infertile Male: Best Practice Statement. AUA Maryland: American Urological Association. 2010. P. 38.
7. Shridharani A., Owen R.C., Elkelany O.O., Kim E.D. The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management. *Asian Journal of Andrology*. 2016. Vol. 18. Issue 2. P. 269–275. DOI: 10.4103/1008-682X.172641.
8. Colpi G.M., Francavilla S., Haidl G., Link K., Behre H.M., Goulis D.G., Krausz C., Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018. Vol. 6 Issue 4. P. 513–524. DOI: 10.1111/andr.12502.
9. Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J., Lamb D.J., Osorio Martini F., McLachlan R., Oates R.D., van der Poel S., St. John B., Sigman M., Sokol R., Tournaye H. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Human Reproduction Update*. Vol. 23. Issue 6. P. 660–680. DOI: 10.1093/humupd/dmx021.
10. Leslie S.W., Siref L.E. Varicocele. Source Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Mar 31. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448113/> (date of access: 10.03.2020).
11. Arafa M., Henkel R., Agarwal A., Majzoub A., Elbardi H. Correlation of oxidation-reduction potential with hormones, semen parameters and testicular volume. *Andrologia*. 2019. Vol. 51. Issue 5. e13258. DOI: 10.1111/and.13258.
12. Ventimiglia E., Capogrosso P., Boeri L., Ippolito S., Scano R., Moschini M., Gandaglia G., Papaleo E., Montorsi F., Salonia A. Validation of the American Society for Reproductive Medicine guidelines/recommendations in white European men presenting for couple's infertility. *Fertility and Sterility*. 2016. Vol. 106. Issue 5. P. 1076–1082. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.044.
13. Silay M.S., Hoen L., Quadackaers J., Undre S., Bogaert G., Dogan H.S., Kocvara R., Nijman R.J.M., Radmayr C., Tekgul S., Stein R. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology. *European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. European Urology Supplements*. 2019. P. 448–461.
14. Johnson D., Sandlow J. Treatment of varicoceles: techniques and outcomes. *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 108 (3). P. 378–384. DOI: 10.1016/j.fertnstert.