

# ВАРИКОЦЕЛЕ И БЕСПЛОДИЕ

Кадыров З.А., Степанов В.С., Фаниев М.В.



# **ВАРИКОЦЕЛЕ И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ**

Монография

Санкт-Петербург  
Научные технологии  
2026

УДК 616.69  
ББК 56.96  
В18

Авторы:

З. А. Кадыров, В. С. Степанов, М. В. Фаниев, Т. А. Пиров, К. М. Мысков,  
В. В. Папсуев, А. О. Данилов, М. А. Чакирян, А. А. Алексеев

Рецензенты:

*Сергей Витальевич Попов* – д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики  
Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы;  
*Роман Вячеславович Салюков* – д.м.н., старший научный сотрудник  
ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии Минздрава России

**Кадыров, З. А.**

В18 Варикоцеле и мужское бесплодие: монография / З. А. Кадыров, В. С. Степанов,  
М. В. Фаниев, Т. А. Пиров и др. – СПб.: Научное издательство «Лань», 2026. – 252 с.

ISBN 978-5-00271-079-9

Книга содержит материал, посвященный эпидемиологии, этиологии, патофизиологии бесплодия с учетом последних научных исследований, диагностике и лечению больных с варикоцеле с нарушением сперматогенеза. Основу настоящего издания составляет опыт диагностики и лечения пациентов с варикоцеле на основе анализа мировой литературы за последние 50 лет. В книге подробно освещены собственные исследования и, более углубленно, данные мировой литературы о проблемных вопросах варикоцеле и мужского бесплодия. Особое внимание уделено спорным вопросам лечения варикоцеле, связанным с бесплодием, с учетом мнения ведущих специалистов мира, мировых клинических рекомендаций. Анализ данных мировой литературы доказывает многие дискуссионные аспекты варикоцеле, которые нуждаются в дальнейшем изучении.

Книга предназначена для урологов, андрологов, детских урологов-андрологов, сексопатологов, врачей, занимающихся вопросами семьи и брака, специалистов функциональной диагностики.

УДК 616.69  
ББК 56.96

ISBN 978-5-00271-079-9

© Авторский коллектив, 2026

## **Авторский коллектив**

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Степанов Владимир Сергеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, руководитель урологической службы «СМ-Клиника».

Фаниев Михаил Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Пиров Точидин Абдуллоевич — кандидат медицинских наук, соискатель кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Мысков Константин Михайлович — врач-уролог медицинского холдинга «СМ-Клиника».

Папсуев Вадим Витальевич — врач-уролог медицинского холдинга «СМ-Клиника».

Данилов Александр Олегович — врач-уролог медицинского холдинга «СМ-Клиника».

Чакирян Микаэль Ашотович — врач-уролог медицинского холдинга «СМ-Клиника».

Алексеев Артем Александрович — врач-уролог ГКБ № 24.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ (Пиров Т. А.).....	10
ГЛАВА 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВАРИКОЦЕЛЕ (Пиров Т. А.).....	19
ГЛАВА 3. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ (Пиров Т. А., Папсуев В. В., Мысков К. М., Данилов А. О., Алексеев А. А., Чакирян М. А.).....	31
ГЛАВА 4. КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ВАРИКОЦЕЛЕ .....	61
4.1. Классификация варикоцеле .....	61
4.2. Клиническая картина и осложнения варикоцеле .....	61
4.3. Диагностика варикоцеле .....	69
4.3.1. Жалобы и анамнез .....	69
4.3.2. Физикальное обследование .....	70
4.3.3. Лабораторные диагностические исследования .....	70
4.3.4. Инструментальные диагностические исследования.....	71
4.3.5. Иные диагностические исследования .....	80
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЯКУЛЯТА У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН (Папсуев В. В., Мысков К. М., Данилов А. О., Алексеев А. А., Чакирян М. А.) .....	82
ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ (Пиров Т. А.).....	99
ГЛАВА 7. ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ, КОНСЕНСУСЫ ДИАГНОСТИКИ И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ (Пиров Т. А.) .....	119
7.1. Дискуссионные аспекты УЗ-диагностики варикоцеле .....	120
7.2. Варикоцелэктомия у детей и подростков.....	123
7.3. Дискуссионные аспекты варикоцелэктомии у бесплодных пар и при олигоастенотератозооспермии .....	124
7.4. Варикоцелэктомия при фрагментации ДНК сперматозоидов .....	129
7.5. Варикоцелэктомия и возрастной фактор.....	130
7.6. Роль варикоцелэктомии при азооспермии .....	131
7.7. Роль варикоцелэктомии перед вспомогательными репродуктивными технологиями.....	135
7.8. Роль варикоцелэктомии при субклиническом варикоцеле .....	142

7.9. Роль варикоцелэктомии при двустороннем варикоцеле .....	144
7.10. Технические аспекты лечения варикоцеле .....	145
7.11. Последующее наблюдение и рецидивы после лечения варикоцеле .	151
7.12. Результаты оперативного лечения варикоцеле .....	155
ГЛАВА 8. РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЦЕЛЕ (Папсуев В. В., Мысков К. М., Данилов А. О., Алексеев А. А., Чакирян М. А., Пиров Т. А.) .....	158
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	172
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	177

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААУ — Американская ассоциация урологов  
АЛСП — артерия левого семявыносящего протока  
АМП — аорто-мезентериальный пинцет  
АОРМ (ASMR) — Американское общество репродуктивной медицины  
АПСП — артерия правого семявыносящего протока  
АС — антиоксиданты  
АФК — активные формы кислорода  
ВБА — верхнебрыжеечная артерия  
БТШ — белки теплового шока  
ВГС — вены гроздевидного сплетения  
ВМИ — внутриматочная инсеминация  
ВС — восстановительный стресс  
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии  
ВЭ — варикоцелэктомия  
ГТБ — гемато-тестикулярный барьер  
ДВ — двустороннее варикоцеле  
ДИ — доверительный интервал  
ДЭБ — дифференциально экспрессированные белки  
ЕАУ — Европейская ассоциация урологов  
ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов  
ИТВ — интратестикулярное варикоцеле  
ЛВСВ — левая внутренняя семенная вена  
ЛНВ — левая надпочечниковая вена  
ЛПА — левая почечная артерия  
ЛПВ — левая почечная вена  
ЛСВ — левая семенная вена  
НОА — необструктивная азооспермия  
НПВ — нижняя полая вена  
ОА — обструктивная азооспермия  
ОАТ — олигоастенотератозооспермия  
ОКС — общая концентрация сперматозоидов  
ОС — оксидативный стресс  
ОШ — отношение шансов  
ПВ — правостороннее варикоцеле  
ПДРН (PDRN) — полидезоксирибонуклеотид  
ППА — правая почечная артерия  
ППВ — правая почечная вена

РКА — ренокавальный анастомоз  
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование  
СВ — субклиническое варикоцеле  
СОТ — средний объем тромбоцитов  
ТС — тестостерон  
ФДС — фрагментация ДНК сперматозоидов  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
УЗДГ — ультразвуковая доплерография  
ЦДК — цветное доплеровское картирование  
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение  
ЭСВ — эластосонография сдвиговой (поперечной) волны  
NAG — нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза  
ИЛ-8 — интерлейкин-8  
ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$   
HIF-1 $\alpha$  — гипоксия-индуцибельный фактор-1 $\alpha$   
NADH — никотинамид-аденин-динуклеотид  
TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа  
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема репродуктивного здоровья людей остается одним из приоритетных направлений здравоохранения, связанных со значительным ростом бесплодных пар, подростковых беременностей, катастрофическим ростом болезней, передаваемых половым путем.

Особое место среди андрологических заболеваний занимает варикозное расширение вен семенного канатика. Именно варикоцеле чаще всего диагностируют у подростков 12–14 лет во время прохождения медкомиссии в школах. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, однако сосудистые нарушения в тканях яичка постепенно приводят к развитию мужского бесплодия. Своевременное выявление изменений позволяет провести адекватное лечение и обеспечить сохранность репродуктивной системы. В связи с этим варикоцеле входит в число проблем, разрабатываемых ВОЗ.

Касааясь этиологии варикоцеле, нужно отметить роль аорто-мезентериального пинцета (АМП) и клапанную недостаточность вен, которые фигурируют в качестве главных причин развития варикоцеле. С учетом малой информации об АМП, или синдроме шелкунчика, мы более подробно остановимся на анализе мировой литературы с учетом собственных исследований.

Известно, что главная причина повышенного внимания к проблеме варикоцеле — это его связь с бесплодием, которое диагностируют почти у 40 % больных (у 35 % пациентов с первичным бесплодием и у 85 % — со вторичным). В последние годы мы все чаще становимся свидетелями эффективности оперативного лечения в плане улучшения сперматогенеза у тщательно отобранных пациентов, поскольку существуют единичные работы, указывающие, наоборот, на отсутствие эффекта. На наш взгляд, основная причина — это недостаточная оценка факторов прогноза варикоцеле до выполнения операции. Нередко больных бесплодием подвергают хирургическому лечению и затем выясняют, что нарушение сперматогенеза было связано с другими факторами. Показаниями к хирургическому лечению, кроме бесплодия и его профилактики, служат болевой симптом и изредка осложнения варикоцеле (кровоотечение, флебиты), очень редко косметические операции.

Анализ мировой литературы показывает, что исследования последних лет раскрыли многие аспекты патофизиологии патоспермии при варикоцеле и достаточно изучена роль различных факторов, таких как тепловой стресс, гипоксия, оксидативный стресс, рефлюкс метаболитов. В последние годы особое внимание уделено роли воспалительного процесса в развитии патоспермии. Изучены защитные протеины, генетические и другие факторы, участвующие в процессе нарушения сперматогенеза при варикоцеле.

На протяжении многих лет основным методом исследования больных, помимо осмотра и пальпации, являлась флебография, которую чаще всего применяют при рецидивах и относят к инвазивным методам. Несмотря на противоречивые мнения многие урологи широко применяют УЗИ с доплерографией органов мошонки для диагностики варикоцеле. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости широкого применения этого ценного диагностического метода, позволяющего не только определить причину варикоцеле, но и изучить гемодинамику в бассейне ренокавального анастомоза и органов мошонки. Особую важность приобретает УЗИ с доплерографией у больных с рецидивным варикоцеле, позволяя в ряде случаев избегать флебографии.

В разделе клинической симптоматики и осложнений мы подробно остановились на редком осложнении варикоцеле — разрыве семенных вен, о котором информация в мировой литературе представлена очень скудно.

Обобщая собственный и мировой опыт, мы попытались осветить некоторые эпидемиологические и андрологические аспекты варикоцеле. Более подробно освещены вопросы эпидемиологии варикоцеле, при этом особое внимание уделено всем возрастным группам. Проанализированы результаты хирургического лечения варикоцеле относительно улучшения сперматогенеза до и после операции, а также по сравнению с неоперированными пациентами. Проанализированы результаты консервативного лечения варикоцеле, включая использование антиоксидантной терапии. Рассмотрены спорные аспекты варикоцеле, такие как детское, субклиническое, возрастное, двустороннее варикоцеле и другие. В работе приведены данные противников оперативного лечения варикоцеле, хотя они единичные, но дают пищу для размышления.

Следует отметить, что настоящая монография в большей степени касается обобщения мнения мирового медицинского сообщества с учетом серьезных метаанализов и других масштабных исследований касательно варикоцеле, где освещены не только основные направления лечения данного заболевания, но и проблемные аспекты, над которым нужно продолжать фундаментальные исследования.

Авторы с благодарностью примут любые критические замечания с целью дальнейшего изучения этой нелегкой проблемы.

## ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ

Эпидемиология варикоцеле изучалась еще в XX веке (начиная от 4 тыс. до 7,5 млн человек) и полученные данные свидетельствуют о том, что частота варикоцеле в различном возрасте неодинакова, составляя от 2,3 до 30,7 % [Люлько А. В. и др., 1985; Campbell M., 2020; ВОЗ, 2000; Кадыров З. А. и др., 2010]. Левостороннее варикоцеле встречается у 85–92 %, двустороннее — до 38 %, у 25–30 % мужчин с различными нарушениями качества спермы, 35–40 % пациентов с бесплодием, при этом среди мужчин с первичным бесплодием частота встречаемости варикоцеле оценивается в 35–44 %, вторичным — в 45–81 % [ВОЗ, 2000; Кадыров З. А. и др., 2010; Bogaert G. et al., 2017; Божедомов и соавт., 2021; Damsgaard J. et al., 2016; Baazeem A. et al., 2011; Jensen C. F. S. et al., 2017; Goldstein M., 2021]. Наиболее часто варикоцеле диагностируют в возрасте 15–25 лет. По данным А. В. Люлько и др. (1985), Appleby G. S. (1955) до 25 лет варикоцеле выявляют приблизительно в 30 % наблюдений. Одним из основных этапов в диагностике варикоцеле является широкое применение ультразвуковых, эндоваскулярных методов и термографии [Кадыров З. А., 2006].

В большинстве первых эпидемиологических исследований варикоцеле оценивалась распространенность этого заболевания у молодых пациентов мужского пола (школьников-подростков, новобранцев) и сообщалось, что распространенность варикоцеле в общей мужской популяции составляет около 15 % [Alsaikhan B. и др., 2016]. Последующие эпидемиологические исследования показали, что варикоцеле развивается в период полового созревания. В частности, Oster (1971), обследовавший 1072 учащихся, варикоцеле выявил у 16,22 % из 837 учащихся в возрасте 10–19 лет и заметил, что у 188 мальчиков 6–9 лет варикоцеле не было обнаружено, но оно все чаще выявлялось у мальчиков 10–14 лет, что убедительно свидетельствует о том, что варикоцеле развивается в период полового созревания. Почти аналогичные данные получали Акбау Е. и др. (2000), которые оценили распространенность варикоцеле у 4052 мальчиков в возрасте 2–19 лет и сообщили, что распространенность варикоцеле составила менее 1 % у мальчиков в возрасте 2–10 лет, 7,8 % — у мальчиков в возрасте 11–14 лет и 14,1 % — у юношей в возрасте 15–19 лет. Эти эпидемиологические наблюдения позволяют предположить, что венозная неполноценность, характерная для варикоцеле, возникает в основном во время полового созревания и окончательного формирования яичек [Alsaikhan B. и соавт., 2016].

Pricolo P. и соавт. (1990) обследовали 18 800 юношей призывного возраста и выявили левостороннее варикоцеле у 725 (3,85 %), а двустороннее —

у 5 (0,026 %). Piscitelli (1967) сообщил о 3 % случаях варикоцеле среди 7597 призванных.

Проведены исследования зависимости частоты обнаружения варикоцеле от возраста мужчин. Так, по данным Clarke (1966), частота заболевания снижается с 8 % среди 17–26-летних до 7 % у 27–36-летних и до 6 % у 37–57-летних мужчин. Steeno A. (1976) наблюдал варикоцеле у 14,7 % из 4067 учащихся в возрасте 12–25 лет. Однако более поздние исследования показали, что распространенность варикоцеле у мужчин старше 30 лет среди 504 здоровых мужчин составила 34,7 %. Levinger U. и др. (2007) при дальнейшем анализе отметили, что распространенность варикоцеле увеличивается с возрастом. Эти эпидемиологические наблюдения позволяют предположить, что венозная недостаточность яичка увеличивается с возрастом, что, вероятно, является результатом поражения венозных клапанов. Эти данные согласуются с возрастным увеличением распространенности варикозного расширения вен нижних конечностей.

Применение современных методов исследования, особенно УЗИ с доплерографией, в значительной степени способствовало выявлению большого числа больных варикоцеле, в том числе с двусторонним (ДВ) [Callea A. et al., 1997; Gat Y. et al., 2004; Gat Y. et al., 2005]. По данным некоторых авторов, частота выявления ДВ в зависимости от применяемых методов исследования варьирует, составляя от 9,1 до 17,7 % при применении физикальных методов [Мазо Е. Б. и др., 1992; Кадыров З. А. и соавт., 2010; Dubin L. et al., 1970; Ozbek E. et al., 2000] и от 30 до 85,7,6 % и более — при использовании УЗИ с доплерографией [Кадыров З. А. и соавт. 2010; Marsman J. W. P., 1985; Gat Y. et al., 2004; Libman J. et al., 2006; Patricia M. F., 2006].

По данным М. R. Abdulmaabud и соавт. (1998), N. B. Mark и соавт. (1998), ДВ зафиксировали в 38,6 % случаев. Разные авторы приводят следующие данные о частоте возникновения ДВ: до УЗИ и ЦДК — А. В. Люлько (9,1 %), L. Dubin и др. (14 %), Okuyama и др. (16,6 %); после УЗИ и ЦДК: А. Ledda (34 %), М. R. Abdulmaabud и др. (38,6 %).

При оценке чувствительности трех методов (физикальные, скротальная контактная термография и ультразвуковая доплерография) для определения варикоцеле у 214 инфертильных больных варикоцеле выявлено у 195 (91,1 %) больных: у 37 (19 %) — слева, у 3 (1,5 %) — справа и у 155 (79,5 %) — с двух сторон [Gat Y., 2004]. Скротальная контактная термография оказалась наиболее точным методом при диагностике варикоцеле. Чувствительность, специфичность, точность и положительная предсказательная ценность составили 98,8; 66,6; 98,5 и 100 % для левостороннего варикоцеле и 95,6; 91,6; 94,9 и 98 %

ретроспективно — для правостороннего. Точность в определении ретроградного тока крови была низкой для обеих сторон при физикальных методах исследования и высокой — при комбинации с ультразвуковой доплерографией и контактной термографией с чувствительностью, специфичностью, точностью и положительной предсказательной ценностью (100; 33,3; 99 и 98,9 % — ретроспективно для левостороннего варикоцеле и 97,4; 58,3; 90,3 и 91,1 % — для правостороннего). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что термография в диагностике варикоцеле является более чувствительным и точным по сравнению с физикальным методом и ультразвуковой доплерографией. Термография и ультразвуковая доплерография дополняют друг друга и позволяют добиться высокой чувствительности и точности.

Gat Y. и соавт. (2004, 2005), обобщив результаты комплексного обследования больных и 740 флебографий со склеротерапией у больных варикоцеле, установили, что у 84 % пациентов заболевание имеет двусторонний процесс, а венозные коллатерали и шунты фиксируют в 70 % случаев слева и в 75 % — справа. Заболевание проявляется раньше слева в связи с более длинным венозным стволом, чем справа. У больных варикоцеле в результате повышения гидростатического давления в пораженном венозном дренаже нарушается микроциркуляция яичек с образованием артериовенозных шунтов. Гипоксия ткани яичка приводит к ишемическим поражениям ткани обоих яичек. Уровень гидростатического давления зависит не от диаметра вен, а только от степени выраженности кровяного давления. Морфологические исследования выявили не только застойные изменения в микроциркуляторном русле яичек, но и дегенеративные во всех клеточных группах из-за гипоксии и ишемии. Диагностика двустороннего варикоцеле основывается на ультразвуковой доплерографии или термографии. По мнению авторов, хирургическая коррекция варикоцеле слева без учета коллатералей и шунтов не решает проблему полностью.

Для более углубленного изучения эпидемиологии левостороннего и двустороннего варикоцеле нами обработаны данные диспансерного осмотра подростков (школьники и призывники) врачами поликлиник, затем проведены целенаправленные осмотры подростков (школьники) урологом. Кроме того, были обследованы все больные, обратившиеся в консультативные поликлиники или поступившие в стационар для выявления ДВ, и больные варикоцеле, страдавшие бесплодием. Всего обследовано 38 400 человек (табл. 1).

На I этапе полученный статистический материал, полученный в поликлиниках, свидетельствовал о том, что среди 12 000 школьников в возрасте 14–16 лет выявлено 1090 подростков с левосторонним варикоцеле, что составило 9,1 %. Двустороннее варикоцеле зарегистрировано у 8 больных от общего

числа больных варикоцеле, что составило 0,7 %. У школьников 16 лет варикоцеле диагностировали у 10,3 %, что на 1,8 % больше, чем в остальных группах. Среди всех больных преобладало варикоцеле III степени, что составило 77,4 %.

Таблица 1

**Исследование распространенности варикоцеле**

Контингент	Всего обследуемых (n = 38 400)				
	Абс.	ЛВ	%	ДВ	%
Школьники (14–16 лет), диспансерный осмотр	12 000	1090	9,1	8	0,7
Призывники по направлению врачей райвоенкоматов	15 000	1624	10,8	60	3,7
Углубленное исследование урологом (осмотр с применением УЗИ)	7000	1500	21,5	322	21,5
Частота выявления ДВ среди больных варикоцеле, направленных в стационар: – после осмотра урологом (больные); – после углубленного исследования (больные)	1100			156	14,6
	910			328	36
Частота выявления варикоцеле среди больных бесплодием, направленных в стационар: – после осмотра урологом (больных); – после углубленного исследования (больных)	1196	312	26,1	–	–
	966	398	41,2		
Частота выявления ДВ среди больных варикоцеле: – после осмотра урологом (3796 больных); – после углубленного исследования (2976 больных)	–	–		790	20,8
	–	–		1138	38,2

Анализ статистического материала среди подростков и взрослых (школьники и студенты), полученного в райвоенкоматах, подтвердил, что среди 15 тыс. призывников в возрасте 16–20 лет выявлено 1624 больных (10,8 %) левосторонним варикоцеле. У 60 обследованных зарегистрировано двустороннее варикоцеле, что составило 3,7 % от общего числа больных варикоцеле.

На II этапе уролог целенаправленно обследовал 7000 подростков (школьники в возрасте 14–16 лет) для обнаружения варикоцеле. Частота выявления варикоцеле в возрастных группах оказалась выше у школьников старшего возраста, а общая частота возросла более чем вдвое по сравнению с предыдущей группой, составив 21,5 % от общего количества школьников, а двустороннее варикоцеле — 21,5 % от общего числа больных варикоцеле (см. табл. 1). Эти различия были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

D'Ottavio (1980), обследовав 2792 школьников в возрасте 11–16 лет, обнаружил варикоцеле в 20,45 % случаев, при этом распределение частоты развития варикоцеле в зависимости от возраста было аналогичным вышеуказанному: у 11-летних она составляла 13,38 %, у 12-летних — 16,74 %; у 13-летних — 20,72 %; у 14-летних — 23,19 %; у 15-летних — 21,76 % и у 16-летних — 20,54 %.

В результате диспансерного осмотра урологом больные варикоцеле I степени слева составили 10,5 %, II степени — 30,9 % и III степени — 58,4 %. Структура больных варикоцеле в зависимости от его степени несколько отличалась от тех, осмотр которых был проведен другими специалистами: варикоцеле I степени составило 10,5 и 0 % соответственно. В возрастных группах достоверных различий между степенью варикоцеле выявлено в возрасте 16 лет, где варикоцеле III степени зафиксировано у 62,8 % (в остальных группах — 55,9 и 54,4 % соответственно).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что при целенаправленном осмотре урологом частота выявляемости варикоцеле слева возросла более чем в 2 раза по сравнению с диспансерным осмотром (21,5 % против 9,1 %), а ДВ — более чем в 10 раз (21,5 % против 2,2 %). В результате осмотра урологом выявлено, что справа преобладало варикоцеле II степени, что составило 55,7 % (181 пациент); варикоцеле III степени зафиксировано всего у 13 (4,2 %) обследованных.

После проведенного осмотра среди 1500 больных варикоцеле у 1100 выполнено углубленное обследование с помощью ультразвуковой доплерографией (см. табл. 1). При этом двустороннее варикоцеле диагностировали у 412 (37,1 %) больных. Различие между показателями после диспансерного осмотра и углубленным обследованием статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). При анализе результатов обследования больных ДВ установлено, что справа в основном варикоцеле менее выражено.

После углубленного обследования 1100 больных варикоцеле с помощью ультразвуковой доплерографии число больных ДВ возросло на 16 %. Это было связано с тем, что у 88 (21,1 %) больных выявлена субклиническая форма

правостороннего варикоцеле (ПВ). Кроме того, число больных варикоцеле I степени увеличилось на 8.

Анализ данных демонстрирует, что после углубленного обследования количество больных ЛВ возросло более чем в 2 раза, а ДВ — более чем в 10 раз. Ультразвуковая доплерография способствовала выявлению субклинических форм варикоцеле, а у отдельных больных — варикоцеле I степени, у которых после осмотра урологом расширения вен семенного канатика не было выявлено. Стало очевидным, насколько важна роль углубленного обследования больных для диагностики варикоцеле, особенно двустороннего.

Следующую группу составили больные, направленные из поликлиник и госпитализированные в стационар для обследования и/или оперативного лечения (см. табл. 1). Всего обследовано 1100 больных варикоцеле, которые находились на обследовании и лечении. После углубленного обследования число больных ДВ возросло почти в 2,5 раза, составив 36 и 14,2 % соответственно.

При анализе данных, касающихся степени варикоцеле, установлено, что в большинстве случаев (см. табл. 1) диагностировали варикоцеле III степени (51,1 %). Это связано с тем, что большинство больных направляли в стационар для оперативного лечения военкоматы, школьные учреждения, урологи, андрологи и др. В связи с этим специалисты направляли пациентов с выраженной степенью варикоцеле. Операции выполняли для профилактики бесплодия, устранения болевого симптома, а также улучшения показателей спермограммы. К сожалению, в большинстве случаев военкоматы направляли больных для оперативного лечения без показаний. При этом факт наличия варикоцеле уже является показанием к выполнению оперативного вмешательства.

После углубленного обследования, как и в предыдущих группах, резко возросло количество больных ДВ (см. табл. 1). Это так же как и в предыдущей группе было связано, в основном, с диагностикой варикоцеле субклинической формы с помощью ультразвуковой доплерографии.

Последнюю группу составили больные, обратившиеся по поводу бесплодного брака. Всего обследовано 2900 таких больных. Варикоцеле выявлено у 1196 пациентов (41,2 %), ДВ — у 312 больных (10,8 %) или 26,1 % от общего числа заболевших. После углубленного обследования число пациентов с ДВ достигло 41,2 % (см. табл. 1).

Распространенность варикоцеле у мужчин, обращающихся по поводу бесплодия, составляет 25–35 %, а у мужчин с вторичным бесплодием — 50–80 % [ВОЗ, 1992]. Исследователи ВОЗ обследовали 9034 мужчины и сообщили, что у 25,4 % мужчин с аномальным и 11,7 % с нормальным анализом спермы было варикоцеле.

Ametar R.D., Dubin L. (1977) также указали на увеличение частоты появления варикоцеле у мужчин с проблемами бесплодия. По данным этих исследователей, в таких случаях она достигает 39 %. Следовательно, варикоцеле является важным, если не главным, фактором бесплодия супружеских пар.

Gorelick J.I., Goldstein M. (1993) обследовали 1001 бесплодного мужчину и сообщили, что распространенность варикоцеле среди них составляет 35 % у мужчин с первичным бесплодием и 81 % — у мужчин с вторичным бесплодием.

Аналогичным образом Witt M.A., Lipshultz L.I. (1993) обследовали 2989 бесплодных мужчин и сообщили, что варикоцеле выявлено у 69 % мужчин с вторичным бесплодием.

Эти две группы исследователей пришли к выводу, что у некоторых мужчин варикоцеле является прогрессирующим, а не статичным поражением, приводящим к потере ранее установленной фертильности. Однако учитывая последующие наблюдения Levinger U. и соавт. (2007), возможно, что повышенная распространенность варикоцеле у некоторых мужчин с вторичным бесплодием является результатом возрастного увеличения распространенности варикоцеле, поскольку эти мужчины, как правило, старше мужчин с первичным бесплодием.

Среди 3796 больных левосторонним варикоцеле в результате целенаправленного осмотра урологом выявлено 790 (20,8 %) больных ДВ. В результате углубленного исследования 2976 больных ультразвуковой доплерографией у 1138 (38,2 %) больных выявлено двустороннее варикоцеле (см. табл. 1).

Таким образом, результаты углубленного обследования всех больных варикоцеле свидетельствуют о том, что частота выявления ДВ возросла почти в 2 раза. Количество больных ДВ увеличилось, в основном, за счет субклинической формы и недиагностированной I степени варикоцеле, которое установлено при ультразвуковой доплерографии.

В заключение следует отметить, что исследование распространенности варикоцеле подтвердило, что выявляемость ЛВ после диспансерного осмотра школьников и призывников составила 10,5 %, а двустороннего — 2,2 % от общего количества больных варикоцеле. В то же время данные целенаправленного осмотра урологом доказали, что частота ЛВ возросла более чем в 2 раза — 21,5 %, а двустороннего — более чем в 10 раз (21,5 %). Результаты целенаправленного осмотра урологом от общего числа больных ЛВ свидетельствуют о том, что ДВ было зафиксировано у 20,8 % больных. После углубленного обследования (ультразвуковая доплерография) частота выявления варикоцеле составила 38,2 % (см. табл. 1).

Высказывалось предположение о связи между варикозным расширением вен нижних конечностей и варикоцеле. Yasim A. et al. (2013) сообщили о 100 пациентах, перенесших оперативное лечение варикозного расширения вен нижних конечностей, из которых 72 % имели варикоцеле различной степени тяжести, что указывает на общее происхождение этих заболеваний, что, вероятно, связано с недостаточностью венозных клапанов. Как предположили Levinger U. и соавт. (2007) в своем исследовании возрастного увеличения распространенности варикоцеле, системная венозная недостаточность может лежать в основе поражения как вен нижних конечностей, так и вен яичка.

В большинстве исследований, посвященных индексу массы тела (ИМТ), отмечается обратная зависимость между распространенностью варикоцеле и ИМТ. В частности, Hu X. и соавт. (2022) провели перекрестное исследование 211 989 китайских мужчин в возрасте 18–65 лет для оценки связи между ИМТ и варикоцеле одномерной и многомерной моделями логистической регрессии. У мужчин с избыточной массой тела и ожирением вероятность варикоцеле была на 13,1 % (отношение шансов — 0,869, 95 %; доверительный интервал — 0,838–0,902) и 32,3 % (отношение шансов — 0,677, 95 %; доверительный интервал — 0,632–0,725) ниже, чем у мужчин с нормальным ИМТ соответственно. Связь между ними была нелинейной, и у мужчин с ИМТ от 17,74 до 23,09 кг/м<sup>2</sup> шансы на варикоцеле были выше. У мужчин с избыточным весом и ожирением вероятность левостороннего и двустороннего варикоцеле была ниже, но вероятность ПВ была увеличена на 63,3 %. Обратная зависимость между распространенностью варикоцеле и ИМТ может быть обусловлена погрешностью выявления. Возможно, у пациентов с ожирением труднее обнаружить варикоцеле (из-за трудности исследования утолщенного семенного канатика), и это может привести к недостаточному выявлению варикоцеле у таких мужчин. Однако исследователи также предположили, что феномен пинцета может быть не выражен у мужчин с ожирением из-за повышенной внутрибрюшной жировой ткани [Handel L. N. et al., 2006; Nielsen M. E. et al., 2006].

Наследственным факторам варикоцеле посвящены несколько сообщений, в частности, Raman J. D. и соавт. (2005) сообщили, что 56 % родственников первой степени родства пациентов с варикоцеле имели пальпируемое варикоцеле, что в 8 раз выше, чем в контрольной группе (мужчины, обратившиеся для проведения вазэктомии). Mokhtari G. и соавт. (2008) также показали 45 % распространенности варикоцеле среди родственников первой степени родства по сравнению с 11 % в контрольной группе (популяция здоровых мужчин, служащих донорами почек). Gökçe A. и соавт. (2010) сообщили о распро-

странности варикоцеле среди родственников первой степени родства, которая составила 34 % и значительно отличалась от контрольной группы (популяции здоровых мужчин). Эти исследования убедительно свидетельствуют о том, что на распространенность варикоцеле могут влиять наследственные факторы. Конкретные генетические факторы, связанные с повышенной распространенностью варикоцеле среди членов семьи, еще предстоит выяснить.

Как показали полученные результаты, диагностика варикоцеле во многом зависит от специализации врача, проводившего осмотр или обследование больных и здоровых детей с целью выявления варикоцеле. ДВ встречается значительно чаще, чем его диагностируют. Диагностика варикоцеле, особенно двустороннего, требует обязательного применения ультразвуковых методов, которые значительно повышают выявляемость данного заболевания за счет диагностики субклинической формы.

Несмотря на многочисленность работ эпидемиология варикоцеле остается не до конца изученной. Для полного понимания эпидемиологических аспектов этого заболевания необходимы крупномасштабные исследования, включающие оценку исследуемой популяции (популяции), результаты физического обследования (с учетом вариабельности между наблюдателями) и все соответствующие клинические параметры (возраст, параметры спермы, наследственные факторы, сопутствующая венозная недостаточность, ИМТ) для дальнейшего развития наших знаний в этой области.

***Выводы:***

- варикоцеле остается распространенным заболеванием среди лиц молодого возраста;
- частота встречаемости варикоцеле в среднем составляет около 15 % от общей популяции;
- диагностика варикоцеле и степень выявляемости во многом зависят от квалификации врача, проводившего исследования;
- дальнейшие исследования по изучению эпидемиологии варикоцеле нужно провести в контексте популяционных, генетических, наследственных, конституциональных и других факторов.

## ГЛАВА 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВАРИКОЦЕЛЕ

Общепринятого определения варикоцеле не существует. Исторически традиционно используемое определение *варикоцѐле* (новолат. *varicocele*; лат. *varix, varicis* — «вздутие на венах», др.-греч. *kēlē* — «опухоль») — варикозное расширение вен гроздевидного сплетения семенного канатика (БСЭ).

Варикозное расширение вен мошонки (традиционно используемый термин: расширение вен семенного канатика — варикоцеле) — аномальное расширение вен мошонки, преимущественно вокруг семенного канатика, верхнем полюсе и вокруг яичка, иногда связанное с интратестикулярным варикозным расширением вен.

**Варикоцеле** — это состояние аномального расширения вен лозовидной венозной системы, представленной в верхнем сегменте. Полюс — это точка яичка, иногда связанная с интратестикулярным варикозным расширением вен [Dobanovacki D., 2010]. Согласно кодированию по МКБ-10 называется «Варикозное расширение вен мошонки».

С этиопатогенетических позиций, варикоцеле — варикозное расширение вен лозовидного сплетения, которое обусловлено ретроградным кровотоком в венах яичка [Ahlberg N. E. et al., 1966], или аномальное расширение вен гроздевидного сплетения как результат венозного рефлюкса [Nork J. J. et al., 2014]. Различают одно- и двустороннее, первичное и вторичное варикоцеле.

На протяжении последних десятилетий, варикоцеле является предметом пристального внимания не только урологов и андрологов, но и представителей органов здравоохранения и социальной сферы. Это, в первую очередь, обусловлено нарушением сперматогенеза и бесплодием у больных варикоцеле, которое на протяжении многих десятилетий является предметом научных исследований и дискуссий. Несмотря на многочисленные публикации и исследования, посвященные проблеме варикоцеле, по многим ключевым вопросам до сих пор имеются разногласия. В последние годы большая частота выявляемости двустороннего варикоцеле еще больше усугубила дискуссионные проблемы варикоцеле, которые стали предметом научных исследований.

В настоящее время, несмотря на выявление многочисленных этиологических факторов варикоцеле [Льюлько А. В. и др., 1985], в том числе механических [Manuel N. et al., 1984] и многих других, подавляющее большинство урологов пришли к выводу, что основные причины заболевания анатомические [Степанов В. Н., Кадыров З. А., 2001; Кадыров З. А., 2006; Камалов А. А., Лопаткин Н. А., 2008; Глыбочко П. В. и Аляев Ю. Г., 2015; Gulleroglu K. et al., 2014; Miró I. et al., 2020; Reed N. R. et al., 2009; Erben Y. И. et al., 2015]:

- несостоятельность антирефлюксного клапана в месте соединения внутренней семенной вены с левой почечной веной, которая вызывает рефлюкс и ретроградный отток крови в яичковой вене;

- более острый угол впадения левой внутренней семенной вены в левую почечную вену (по сравнению с углом впадения правой внутренней семенной вены в нижнюю полую вену) обуславливает разницу гидростатического давления;

- недостаточная эластичность стенок вен семенного канатика, обусловленная нарушениями в количестве и структуре коллагена и гладкомышечных волокон;

- недостаточность или отсутствие клапанов венозных сосудов яичка, приводящая к рефлюксу венозной крови и повышению гидростатического давления;

- синдром шелкунчика, или АМП, который возникает, когда:

- левая внутренняя семенная вена расположена между верхней брыжеечной артерией и аортой. Это приводит к сдавливанию и обструкции семенной вены;

- происходит сдавление левой почечной вены на 50 % или более между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией. Это вызывает повышенное венозное давление в левой почечной вене, что приводит к обструкции левой семенной вены;

- синдром компрессии подвздошной вены в малом тазу правой подвздошной артерией — синдром Мея — Тернера;

- новообразования ВМП и забрюшинного пространства.

**Почечная венная гипертензия и тестикулярная венная недостаточность** — это основные причины, вокруг которых раньше велись дискуссии [Мазо Е. Б., 1990; Степанов В. Н., Кадыров З. А., 1998; Кондаков В. Т., Пыков М. И., 2000; Ковалев В. А., 2001; Страхов С. Н. и др. 2001; Ledda A., 1996]. Даже некоторые отечественные урологи, изучавшие этиологические факторы варикоцеле у детей, высказывают диаметрально противоположные взгляды на эту проблему. Так, по данным С. Н.Страхова и др. (1995, 2001), основной причиной варикоцеле является почечная венная гипертензия, развившаяся вследствие аорто-мезентериальной компрессии, стеноза и кольцевидной структуры левой почечной вены и т. п. Другие авторы [Кондаков В. Т., 2000] на основании морфологических исследований и данных УЗИ с доплерографией считают, что причиной варикоцеле у детей и подростков является первичная недостаточность тестикулярной вены.

Состоянию клапанного аппарата яичковой вены посвящено множество работ, но, к сожалению, полученные данные разноречивы. Если раньше говорили о клапанной недостаточности тестикулярной вены, то в последние годы все чаще упоминают общую ее неполноценность, т. е. несостоятельность вен, которая часто сочетается с клапанной недостаточностью. Тестикулярная венная недостаточность обусловлена неполноценностью мезенхимальной ткани и локальной дискомплектацией коллагена сосудов. Эти изменения формируются в эмбриональном периоде [Lung L. et al., 1998]. Одни авторы считают, что отсутствуют клапаны в яичковой вене, другие — что их недостаточно. Кроме того, имеются сообщения о наличии клапанов преимущественно в левой или, наоборот, в правой семенной вене [Лопаткин Н. А. и др., 1984; Ivanishevich O., 1960; Gall H. et al., 1986; Mulhall J. P. et al., 1997]. Установлено, что клапаны не противодействуют обратному току жидкости, и варикоцеле возможно при хорошо выраженных клапанах, а при их отсутствии, наоборот, не наблюдают расширения вен. По мнению одних авторов [O. Ivanishevich (1960), H. Gall и соавт., (1986)], варикоцеле может развиваться вследствие врожденного отсутствия или неполноценности клапанного аппарата яичковой вены, по мнению других авторов [Лопаткин Н. А. и др., 1984; Мазо Е. Б. и др., 1992; Murhall J. P. et al., 1997], клапанная недостаточность считается вторичной по отношению к веной гипертензии.

Хотелось бы остановиться более конкретно на так называемом **синдроме шелкунчика**, так как, во-первых, мало информации по этой проблеме, во-вторых — одной из причин варикоцеле считают органную почечную гипертензию, которая возникает чаще всего вследствие сдавливания левой почечной вены (ЛПВ) АМП, так называемый феномен шелкунчика, также известный как ущемление ЛПВ между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией (ВБА) [Кадыров З. А., 2006; He Y. et al., 2014; Gulleroglu K. et al., 2014; Pentfold D. et al., 2024]. Под АМП понимается совокупность клинических симптомов, которые могут возникать при феномене шелкунчика, обычно включающие гематурию, поясничную/тазовую боль, ортостатическую протеинурию и (у пациентов мужского пола) варикоцеле.

Феномен шелкунчика можно разделить на два основных варианта: передний и задний. Передний (или классический АМП) связан со сдавливанием ЛПВ между брюшной аортой и ВБА, тогда как задний (редко встречается) возникает при сдавлении ретроаортальной или околоаортальной почечной вены между аортой и телом позвонка [He Y. et al., 2014; Kolber M. K. et al., 2021; Ananthan K. et al., 2017]. Другими, менее распространенными, причинами переднего АМП считают новообразование поджелудочной железы, сдавление

соседней лимфаденопатией, лордоз, уменьшение забрюшинной и мезентериальной жировой ткани [Gulleroglu K., 2014; Kolber M. K. et al., 2021].

До настоящего времени стандартных, консенсусных диагностических критериев для синдрома щелкунчика не существует, поэтому он считается диагнозом исключения. Гематурия и боли в поясничной области в анамнезе могут стать поводом для проведения исследований мочи, включая ее бактериологический анализ и цитологию мочи, доплеровскую ультрасонографию (УЗДГ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) — все эти целесообразные лучевые методы исследования первой линии [Kurklinsky A. K. et al., 2010; He Y. et al., 2014; Gulleroglu K. et al., 2014; Venkatachalam S. et al., 2011; Kolber M. K. et al., 2021]. Могут быть визуализированы отклонения от нормальной анатомии, которые не всегда четко определяют АМП. Золотым стандартом диагностики считается ретроградная венография/флебография с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием или без него, при этом повышенный градиент давления между ЛПВ и НПВ подтверждает наличие венозной гипертензии.

Наши исследования показали, что при грамотном выполнении УЗИ можно получить достаточную информацию о взаимоотношениях сосудов ренокавального анастомоза (РКА), диаметрах сосудов, скорости кровотока сосудов в разных положениях. Взаимоотношения сосудов РКА схематически приведены на рис. 1.



Рис. 1. Схема аорто-мезентериального пинцета

Наши исследования показали, что при УЗИ во фронтальном и сагиттальном срезах у больного варикоцеле четко определяются почечные артерии, аорта, почечные вены и верхняя брыжеечная артерия [Кадыров З. А., 2006] (рис. 2, 3). На фронтальных срезах всегда выявляют указанные сосуды, включая селезеночную вену, оценивают состояние АМП, степень его сужения и длину, а также его переднезадний диаметр.

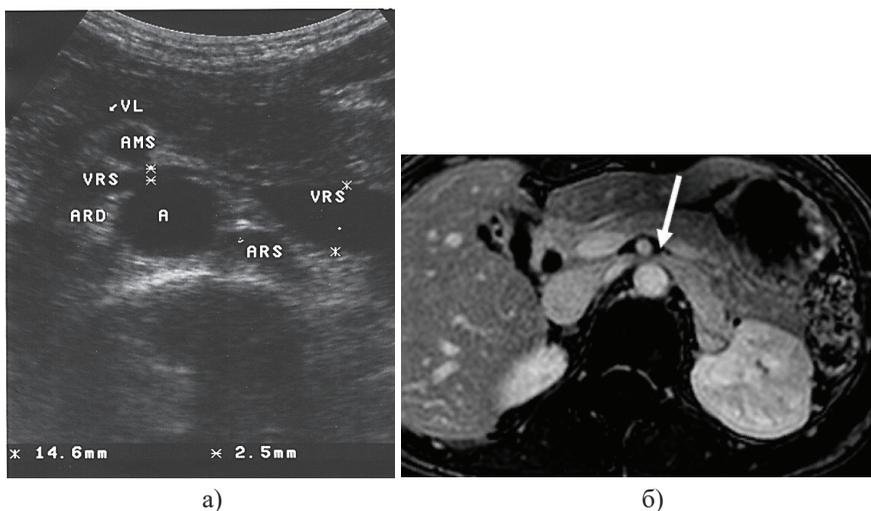


Рис. 2. Взаимоотношения сосудов в области аорто-мезентериального пинцета во фронтальном срезе при УЗИ (а) и МРТ (б) (**участок АМП показан стрелкой**). Участок левой почечной вены сдавлен между брюшной аортой и верхнебрыжеечной артерией. Определяется слияние правой и левой почечных артерий с брюшной аортой.

Условные обозначения:

- VL — селезеночная вена; AMS — верхняя брыжечная артерия;
- VRS — левая почечная вена; ARD — правая почечная артерия; А — аорта;
- VRS — левая почечная вена; ARS — левая почечная артерия

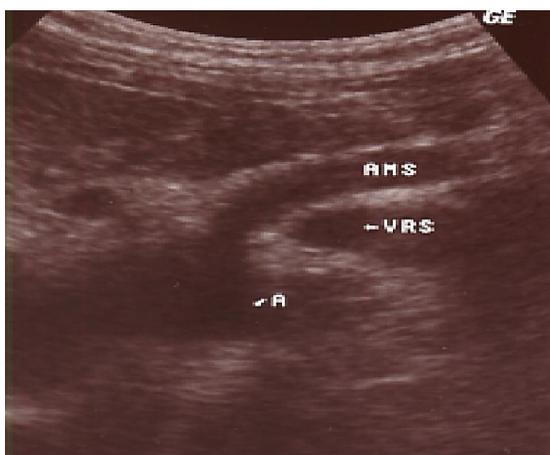


Рис. 3. Взаимоотношения сосудов в области аорто-мезентериального пинцета в сагитальном срезе. Условные обозначения те же что и в рис. 2.

Следует отметить, что на одном срезе УЗИ нельзя визуализировать все сосуды РКА в идеальном виде, тем не менее при УЗИ по сравнению с флебографией можно одновременно изучить состояние всех сосудов РКА в нескольких положениях, неоднократно и в динамике. Кроме обычного ультразвукового сканирования, визуализацию сосудов РКА можно проводить с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК), которое, выявляя сосуд, одновременно позволяет измерить скорость кровотока в сосудах, что не всегда удается при УЗИ в В-режиме. УЗИ дает возможность слева определять место впадения внутренней семенной вены в ЛПВ, а справа — наиболее информативна флебография.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) часто рекомендуется в качестве исследования первой линии, при этом чувствительность и специфичность варьируют от 69 до 90 % и от 89 до 100 % соответственно [Anathan K. et al., 2017; Velasquez C. A. et al., 2018]. Некоторые авторы считают, что результаты УЗДГ зависят от положения пациента и технических трудностей (ограниченное пространство, голодание в течение 6–8 часов и межсерверная вариабельность) [Kolber M. K. et al., 2021; Velasquez C. A. et al., 2018], что ограничивает ее использование [Anathan K. et al., 2017]. УЗДГ позволяет в режиме реального времени оценить поток и пиковые скорости ЛПВ. Различные соотношения пиковой систолической скорости аорто-мезентериального сегмента и воротной части были предложены в качестве значимых/диагностических, обычно от 4 до 5 [Кадыров З. А., 2006; Kolber M. K. et al., 2021; Velasquez C. A. et al., 2018].

По мнению некоторых авторов, при поперечной визуализации имеется возможность определить как угол верхнебрыжеечной артерии (ВБА), так и диаметр сосуда. Нормальный угол между аортой и ВБА (аорто-мезентериальный угол) составляет от 40 до 90° и зависит от возраста и площади висцерального жира [Ozkurt H. et al., 2007; Ozbulbul N. I. et al., 2009]. Zhang H. и соавт. (2007) проанализировали 20 пациентов с АМП и предположили, что угол < 35° в сагиттальной плоскости является значимым для диагностики АМП. Kim K. W. и соавт. (2011) изучили 27 пациентов (12 — с некомпенсированным АМП, 6 — с частично компенсированным АМП и 9 — контрольных). Они сообщили, что аорто-мезентериальный угол на сагиттальной КТ при отсечении 41° имеет чувствительность 100 % и специфичность 55,6 % для диагностики АМП. Признак клюва (резкое сужение ЛПВ с острым углом) показал чувствительность 91,7 % и специфичность 88,9 % при дифференциации некомпенсированного АМП от контрольной группы.

В связи с тем, что абсолютные значения диаметра сосудов у каждого человека различны, вместо этого используется соотношение диаметров ЛПВ на

холме и суженного аорто-мезентериального сегмента. Соотношение диаметров ЛПВ (воротной-аорто-мезентериальный) 4,9 и более демонстрирует наибольшую диагностическую точность [Kim K. W. et al., 2011].

Результаты МРТ во многом схожи с данными КТ (например, дорсолатеральная торсия левой почки, аномальная ВБА, аномально высокий ход и компрессия или престенотическое расширение ЛПВ и варикозное расширение гонадных вен). Преимуществом МРТ является отсутствие облучения, что предпочтительнее в некоторых группах населения (например, у детей).

Патофизиологические механизмы АМП — это гипертензия ЛПВ, которая приводит к нарушению оттока венозной крови, венозному застою и, следовательно, повышению сопротивления артериальному притоку. Это приводит к образованию окклюзии периуретеральных и перипельвикальных варикозных вен [Kolber M. K. et al., 2021]. Разрыв этих тонкостенных варикозных вен приводит к микроскопической или макроскопической гематурии [Kolber M. K. et al., 2021; Ananthan K. et al., 2017; Beinart C. et al., 1982]. При гипертензии ЛПВ также возникают легкие субклинические иммунные повреждения стенок сосудов и последующий иммунный каскад, который усиливает выброс ангиотензина II и норадреналина [Kolber M. K. et al., 2021; Ananthan K. et al., 2017; Pascarella L. et al., 2005]. Это отклонение от нормальной физиологической реакции приводит к ортостатической протеинурии [Kolber M. K. et al., 2021; Mazzoni M. B. et al., 2011]. Боль в поясничной области и животе — дополнительные последствия воспалительного каскада [Pascarella L. et al., 2005]. Боль в левом боку может также возникать из-за почечной колики, связанной с прохождением сгустков крови по мочеточнику [Kurklinsky A. K., Rooke T. W., 2010]. Scholbach T. предположил, что «синдром срединного застоя» (т. е. боль и нарушение функций органов, расположенных по средней линии тела) может возникать, когда АМП заставляет левую почечную кровь обходить место компрессии по обильным коллатеральным венам (венам органов средней линии) [Scholbach T., 2007]. Это может привести к таким симптомам, как головная боль, боль в спине и животе, а также синдром гонадной вены, включая варикоцеле [He Y. et al., 2014; Scholbach T., 2007]. В тяжелых случаях АМП может произойти облитерация левой гонадной вены, а поскольку она напрямую сообщается с яичниковым венозным сплетением, а затем с маточным венозным сплетением, может развиваться синдром тазового застоя, проявляющийся болью, полной или дискомфортом в тазу [Kolber M. K., et al., 2021]. Некоторые авторы предполагают, что гипертензия ЛПВ является обычной причиной варикоцеле [Zerhouni E. A. et al., 1980; Unlu M. et al., 2007], хотя это может быть не связано с различиями в параметрах яичек, частотой первичных или повторных хирургических вмешательств [Hannick J. H. et al., 2019].

Лечение пациентов с синдромом шелкунчика зависит от тяжести и степени ожидаемой обратимости симптомов с учетом их возраста [Kurklinsky A. K. et al., 2010; He Y. et al., 2014; Gulleroglu K. et al., 2014; Venkatachalam S. et al., 2011; Kolber M. K. et al., 2021]. Варианты лечения включают наблюдение, фармакотерапию и хирургическое вмешательство. Эндovasкулярное лечение набирает популярность благодаря своей минимальной инвазивности [Kurklinsky A. K. et al., 2010; He Y. et al., 2014; Gulleroglu K. et al., 2014; Venkatachalam S. et al., 2011; Kolber M. K. et al., 2021].

Консервативное лечение рекомендуется для пациентов с незначительной гематурией и другими симптомами, а также для пациентов в возрасте до 18 лет. У растущих людей симптомы могут разрешиться самопроизвольно, так как внутрибрюшная и фиброзная ткань увеличивается в месте возникновения ВБА, тем самым «освобождая» ЛПВ. Фармакотерапия в виде ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для лечения ортостатической протеинурии, с аспирином или без него для максимизации почечной перфузии, обычно используется в детской популяции [Kolber M. K. et al., 2021; Ananthan K. et al., 2017]. Сохраняющиеся симптомы, несмотря на консервативные меры (до 24 месяцев — у пациентов в возрасте до 18 лет и до 6 месяцев — у взрослых), являются показанием к хирургическому вмешательству.

В 2009 году Wang L. и соавт. (2009) сообщили об одноцентровом опыте лечения 23 пациентов с АМП. Шестнадцать пациентов с легкими и умеренными симптомами лечились консервативно, при этом восьми из них была назначена небольшая доза ацетилсалициловой кислоты. Клиническое улучшение наступило у 11 (68,75 %) из них, причем в двух случаях наступила полная регрессия симптоматики, а в девяти — частичная. У 5 (31,25 %) пациентов регрессия симптоматики не наступила, средняя продолжительность наблюдения составила 41,2 месяца. В 2019 году Miró I. и соавт. (2020) описали свой опыт лечения в педиатрической популяции. Они наблюдали 21 пациента, которые первоначально получали консервативное лечение. Этот подход позволил добиться разрешения симптомов в 16 (76,2 %) наблюдениях, а в остальных пяти потребовалось хирургическое вмешательство.

Опубликовано несколько открытых оперативных подходов к лечению пациентов с АМП, включая (но не ограничиваясь) транспозицию ЛПВ, лоскутную венопластику без транспозиции ЛПВ, нефропексию, транспозицию голадной вены и аутотрансплантацию почки [Gulleroglu K. et al., 2014]. Транспозиция ЛПВ является наиболее часто выполняемым вмешательством. В частности, Reed N. R. и соавт. (2009) сообщили об опыте лечения 23 пациентов с рентгенологическими признаками компрессии ЛПВ, среди которых 12 пациентов получали консервативное и 11 была выполнена транспозиция ЛПВ. В среднем

за 39 месяцев наблюдения боли в боку и гематурия уменьшились у 8/10 и 7/7 пациентов соответственно. Два пациента перенесли повторное вмешательство в других центрах. Варикоцеле рецидивировало у 2/3 пациентов.

В своей серии из 37 пациентов, лечившихся по поводу АМП, Erben Y. и соавт. (2015) выполнили открытую операцию 36 из них. Дистальная транспозиция ЛПВ в НПВ была выполнена в 31 случае, при этом для расширения ЛПВ или уменьшения натяжения тканей между ЛПВ и НПВ в нескольких случаях использовалась дополнительная заплата или манжета из большой подкожной вены. Относительно высокая доля пациентов (32 %) потребовала повторного вмешательства в течение 24 месяцев, чаще всего стентирования ЛПВ.

Wang L. и соавт. (2009) среди 23 пациентов у 7 выполнили транспозицию ЛПВ. У трех из них были послеоперационные осложнения, включая парез кишечника и гематурию, которые консервативно разрешились у всех пациентов, перенесших транспозицию ЛПВ, но тазовая боль сохранялась у одного пациента.

Аутотрансплантация почки является предпочтительным методом оперативного лечения в некоторых центрах, поскольку она может привести к нормализации почечного венозного кровообращения и устранить почечный птоз [Kolber M. K. et al., 2021; Salehipour M. et al., 2010]. Salehipour M. и соавт. (2010) выполнили аутотрансплантацию почки четырем пациентам с АМП, двое из которых ранее перенесли транспозицию ЛПВ. Пациенты наблюдались от 4 до 24 месяцев, и во всех случаях симптомы полностью регрессировали. Аутотрансплантация почки влечет за собой гораздо более обширное рассечение и более длительный период ишемии почки, чем транспозиция ЛПВ [Reed N. R. et al., 2009], и, вероятно, связана с более высоким риском осложнений.

Эндоваскулярное лечение АМП становится предпочтительным методом благодаря своей минимальной инвазивности [Kurklinsky A. K. et al., 2010; He Y. et al., 2014; Gulleroglu K. et al., 2014; Venkatachalam S. et al., 2011; Kolber M. K. et al., 2021]. Chen S. и соавт. (2011) представили наблюдения 61 пациента, которым было выполнено эндоваскулярное стентирование ЛПВ, и сообщили, что симптомы либо уменьшились, либо полностью прошли у 59 из них в течение 6 месяцев; симптомы возобновились у 1 пациента. Средняя продолжительность наблюдения составила 66 месяцев, и не было отмечено случаев значительных повторных стенозов. Однако было три случая миграции стента (по одному в правое предсердие, НПВ и воротную часть ЛПВ).

Wu Z. и соавт. (2016) сообщили об опыте лечения 75 пациентов, которые наблюдались в среднем 55 месяцев, и описали 5 случаев миграции стентов (по 1 в правый желудочек, правое предсердие и левую часть ЛПВ, и 2 —

в НПВ). Они подчеркнули важность точного измерения анатомических параметров до операции и правильного выбора размера стента.

Avgerinos E. D. и соавт. (2019) провели ретроспективный обзор документации 18 пациентов с АМП, которым было выполнено стентирование ЛПВ. У пяти из них ранее была выполнена транспозиция ЛПВ, которая не дала положительного результата в среднем через  $(7 \pm 4,9)$  месяца. При среднем сроке наблюдения  $(41,4 \pm 26,6)$  месяца у пяти пациентов сохранялись симптомы, из них трое ранее перенесли операцию по транспозиции ЛПВ. Однако трое пациентов перенесли реинтервенцию стента через 5,8; 16,8 и 51,7 месяца из-за рецидива симптомов или повторного стеноза стента, при этом случаев миграции стента не было.

Периоперационные осложнения эндоваскулярного стентирования встречаются редко, как и рестеноз, а основным возможным осложнением является миграция стента. Некоторые рекомендуют использовать внутрисосудистую ультрасонографию для помощи в предоперационном планировании и определении размера стента ЛПВ [Kaur R. et al., 2022]. Хотя ближайшие результаты эндоваскулярного стентирования являются многообещающими, существует мало данных об отдаленном наблюдении касательно рецидива симптомов или миграция стента.

Заметным недостатком эндоваскулярных методов является то, что пациенты должны в течение некоторого времени после этого принимать антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапию. Рекомендуемая схема — низкомолекулярный гепарин в течение 3 дней после лечения, клопидогрель в течение 30 дней и аспирин в течение 3 месяцев и более [Kaur R. et al., 2014].

Таким образом, АМП недостаточно диагностируемое патологическое состояние, которое может быть причиной варикоцеле, гематурии и других состояний. Диагноз может быть поставлен с помощью лучевых методов исследования, включая УЗДГ, КТ и МРТ, хотя ретроградная венография остается золотым стандартом подтверждения АМП. На начальном этапе лечения могут быть использованы консервативные методы лечения. Оперативное лечение может быть выполнено несколькими методами; эндоваскулярное лечение набирает популярность во всем мире благодаря своей минимальной инвазивной природе и более низкой частоте интра- и послеоперационных осложнений.

Имеются сообщения об одной из возможных причин варикоцеле — сдавление или обструкции левой общей подвздошной вены, что приводит к развитию коллатерального кровообращения по расширенным тазовым анастомозам [Воронцов Ю. П. и др., 1977, 1979; Green N. A. et al., 1984; Sayfan J. et al., 1980].

В этом контексте В. L. Coolsaet в 1980 г. по результатам ангиографического обследования 67 пациентов выделил 3 типа левостороннего варикоцеле:

1) рефлюкс из левой почечной вены во внутреннюю яичковую вену (реносперматический тип);

2) рефлюкс из левой общей подвздошной вены в экстрафуникулярные вены, что вызвано обструкцией левой общей подвздошной вены, куда они впадают (илеосперматический тип);

3) комбинация первых двух типов (смешанный тип).

Таким образом, В. L. Coolsaet впервые определил роль подвздошной венозной компрессии, или, в более узком смысле, синдрома Мея — Тернера, в развитии варикоцеле.

Согласно иностранным литературным источникам роль синдрома компрессии подвздошной вены в малом тазу правой подвздошной артерией — Синдром Мея — Тернера в развитии варикоцеле пока мало изучена, а единичные публикации сводятся к описанию клинических наблюдений. Отечественные специалисты, занимающиеся этой проблемой, заявляют, что этот синдром является одной из причин варикоцеле [Капто А. А., 2018], и результаты оперативного лечения пациентов с синдромом илеофemorальной компрессии как причины двустороннего варикоцеле (в том числе рецидивного) дали положительные результаты.

Патогенетические механизмы формирования варикоцеле в основном сводятся к нарушению венозного оттока по ЛППВ и клапанной венозной недостаточности.

По мнению О. И. Мохова (1992), патогенетические факторы развития варикоцеле связаны с эмбриогенезом ренокавального участка венозной системы. Автор считает, что при регрессии супракардинальной вены появляется возможность непосредственного впадения правой яичковой вены в полую. При нарушении эмбриогенеза левосторонней нижней полой вены (супракардинальной) и начинающемся повышении гидростатического давления в остающейся кардинальной венозной системе, которая имеет непосредственную связь с краниальными коллекторами только через поперечный интересубкардинальный анастомоз (преаортальная левая почечная вена), сначала возникает антеградный ток венозной крови, обеспечивающий регресс первичной кардинальной венозной системы. При этом анастомозы отделяются друг от друга и в сочетании с ретроградным кровотоком, имеющим каудальное направление, индуцируют дополнительный тоннель оттока, что способствует возникновению варикоцеле. Кроме того, О. И. Мохов (1992) считает, что дополнительными факторами, способствующими развитию варикоцеле, служат аномалия развития соединительнотканых структур венозной стенки и некомпенсированное состояние клапанного аппарата как магистральных, так и регионарных вен. Затруднение оттока венозной крови из почки или нарушение клапанных

структур левой яичковой вены вызывает расширение анастомозов и ведет к формированию коллатерального кровотока.

До сих пор причины возникновения ДВ мало изучены. Среди наиболее частых причин, вызывающих варикоцеле справа, предполагают впадение правой семенной вены в правую почечную вену, клапанную недостаточность вен, наличие венозных анастомозов между правой и левой семенными венами в области малого таза или над лонной областью у корня полового члена, развитие анастомозов между расширенными венами гроздевидного сплетения левой и правой сторон в области мошонки [Акжигитов Г. Н. и др., 1990; Мазо Е. Б. и др., 1992; Кадыров З. А. и др., 2010; Алхасов Г. М., 2004; Ergun S. et al., 1997; Mulhall J. P. et al., 1997; North M. O. et al., 2004].

Суперселективная тестикулофлебография и мультиспиральная КТ у части больных ДВ позволили выявить впадение внутренней семенной вены справа в правую почечную вену [Алхасов Г. М., 2004].

***Выводы:***

– основные причины варикоцеле слева анатомические и связаны с синдромом щелкунчика, или АМП, с тестикулярной венозной недостаточностью, а также синдромом компрессии подвздошной вены в малом тазу правой подвздошной артерией — синдром Мея — Тернера;

– АМП — недостаточно диагностируемое патологическое состояние, которое может быть причиной серьезных патологических изменений, включая варикоцеле;

– до сих пор причины возникновения правостороннего варикоцеле мало изучены.

### ГЛАВА 3. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ

Варикоцеле является наиболее распространенной патологией, выявляемой у мужчин с бесплодием. Однако, несмотря на четкую связь между варикоцеле и субфертильностью, негативное влияние варикоцеле на фертильный потенциал и улучшение фертильности после устранения варикоцеле остаются спорными. С другой стороны, многочисленные исследования прояснили пагубное влияние варикоцеле на стандартные параметры спермы и ультраструктурные характеристики сперматозоидов [Iommiello et al., 2015; dos Santos Hamilton et al., 2016]. Кроме того, в ряде исследований было зафиксировано улучшение фертильности после коррекции варикоцеле [Shiraishi et al., 2012; Kimura, Nagao, 2014].

Многочисленными исследованиями установлено, что нарушение фертильности у больных варикоцеле фиксируют в 20–80 % случаев, а среди больных, страдающих бесплодием, варикоцеле выявлено у 30–40 % [Appleby G. S., 1955; Dubin L., Ametar R. D., 1975; Ametar R. D. et al., 1977; Ledda A., 1996]. У бесплодных мужчин были выявлены морфологические изменения в яичках, возникающие в разной степени во всех их структурах: извитых семенных канальцах, клетках Лейдига, сосудах, интерстициальной и соединительной ткани [Грицуляк Б. В., Збирак Н. П., 1984; Кондаков В. Т., Пыков М. И., 2000; Evain D. et al., 1976; Weiss D. B. et al., 1978; Barbieri E. R. et al., 1999].

В зарубежной литературе морфофункциональные изменения в яичках при варикоцеле называют «варикозной орхипатией», для которой характерны повреждение клеток Сертоли, прогрессирующая атрофия извитых канальцев, гипотрофия яичка и нарушение сперматогенеза ткани [Кондаков В. Т., 2000; Кадыров З. А. и др., 2006].

Уменьшение тестикулярного объема у больных варикоцеле и его увеличение после операции более чем у 40 % больных свидетельствуют о нарушении трофики яичка [Manuel N., Ricardo P., 1984; Kass E. J. et al., 1993; Paduch D. A. et al., 1997; Sigman M., Jarow J. P., 1997]. Доказана прямая связь степени варикоцеле с уменьшением объема яичка: чем выше степень, тем меньше объем [Culha M. et al., 1998; Zini A. et al., 1998]. Кроме того, зафиксировано увеличение объема яичек после коррекции варикоцеле хирургическим путем.

Еще одной из проблемой явилось двустороннее варикоцеле, которое, по мнению некоторых авторов, считается одним из неблагоприятных прогностических факторов развития бесплодия у мужчин, вызывая значимые изменения в спермограмме вплоть до азооспермии [Scherr D., Goldstein M., 1998].

Особый интерес представляют работы по биопсии яичка и исследование сперматогенеза у инфертильных больных двусторонним варикоцеле. Так, Ch. Tchovelidze и соавт. (2004) провели морфологическое исследование биоптата яичек у больных (221 пациент), оперированных с двух сторон. Биопсия взята из верхневнутреннего и нижненааружного квадранта яичек. Согласно концентрации сперматозоидов, больные были разделены на 5 групп: I группа — азооспермия или экстремальная олигозооспермия (93 пациента), II — тяжелая олигоспермия (43), III — умеренная олигоспермия (23), IV — относительная олигоспермия (18) и V — нормозооспермия (44). Результаты биопсии определены согласно биологическим группам. В группе с азооспермией и экстремальной олигозооспермией биопсия позволила определить степень нарушения сперматогенеза в 92 случаях, в большинстве случаев (50) отмечены задержка созревания, синдром клеток Сертоли и канальцевый фиброз. В большинстве случаев гипосперматогенез сопровождался задержкой созревания, синдромом клеток Сертоли или канальцевым фиброзом. В этой группе анализ спермы обычно указывал на разные варианты олигоспермии. Задержку созревания сперматозоидов наблюдали у 32 больных из 221. Среди пациентов с задержкой созревания сперматозоидов у 7 была ранняя стадия (I) сперматозитов, у 21 — задержка сперматозитов II стадии и в 4 случаях задержка созревания сперматиды (поздняя задержка). Синдром только клеток Сертоли выявлен у 20 больных. У всех пациентов была секреторная азооспермия. Синдром только клеток Сертоли наблюдали также вместе с другими формами нарушения сперматогенеза. Канальцевая и перитубулярная фиброзная атрофия зафиксирована у 5 больных с крипторхизмом в анамнезе.

Кроме того, были проанализированы показатели спермограммы и динамика их изменения у большой группы инфертильных мужчин после двусторонней варикоцелэктомии (ВЭ) [Chovelidze Sh. G. et al., 2004]. С помощью двусторонней биопсии установлено, что сперматогенез нарушен у некоторых больных при морфологическом исследовании, и определено, можно ли изменить кандидатов для проведения репродуктивных технологий. Среди 956 больных двустороннее варикоцеле выявлено у 219. В исследование включено 198 больных с клинически пальпируемой и субклинической формой ДВ, которым выполнена микрохирургическая ВЭ. Средний возраст больных составил 34,5 года. Согласно критериям подвижности сперматозоидов, больные были разделены на следующие группы: I — азооспермия (10 больных) и экстремальная азооспермия (до 1 млн/мл) — 83 пациента (41,9 %); II — тяжелая олигоспермия (1,1–5 млн/мл) — 37 больных (18,7 %); III — умеренная олигоспермия (5,1–10 млн/мл) — 36 пациентов (18,9 %). Получены следующие результаты

биопсии: норма — у 9 больных, гипосперматогенез — у 141, задержка созревания сперматозоидов (ранняя — у 6, поздняя — у 20), синдром только клеток Сертоли — у 17, канальцевый и перитубулярный фиброз — у 5. Все больные, согласно применению репродуктивных технологий, разделены на 4 группы: 0–1,5 млн/мл (интрацитопластическая инъекция спермы, ICSI) — 79; 1,5–5 млн/мл (*in vitro* фертилизация IVF) — 33; 5–20 млн/мл (внутриматочная инсеминация IUI) — 47; 20 млн/мл или более (спонтанные кандидаты для беременности) — 39. Концентрация сперматозоидов после операции значительно увеличилась по сравнению с концентрацией до операции: из 198 больных у 105 (53,1 %) спермограмма улучшилась, у 44 (22,2 %) — ухудшилась и у 49 (24,8 %) — не изменилась. В I биологической группе у 42 (50,6 %) из 83 больных улучшению спермограммы способствовало применение других методов репродуктивных технологий (ВРТ).

Таким образом, авторы пришли к выводу, что двусторонняя ВЭ имеет минимальные инвазивность и количество рецидивов. Симультанная биопсия у больных с азооспермией и тяжелой олигоспермией позволяет определить степень нарушения сперматогенеза и выбрать адекватный метод лечения. Значительное улучшение качества спермы после операции увеличивает шансы ВРТ для наступления спонтанной беременности у жен оперированных пациентов.

С учетом возможной связи между патологией микросреды и аномалиями мейоза и прямой взаимосвязи между низким качеством спермы у больных с варикоцеле и первичным нарушением мейотического деления North M. O. и соавт. (2004) описывают проведенные двусторонние биполярные биопсии яичек. Системное мейотическое исследование множественных тестикулярных биопсий у 65 мужчин с азооспермией и ДВ выполнено после микрохирургической коррекции. В этом исследовании аномально высокая температура, гистоморфометрические аномалии (задержка сперматоцитов) и мейотические нарушения (класс ПС) значительно коррелировали. У 10 больных при повторной биопсии через 6 мес. выявлены нормальная термальная дифференциация клеток и отсутствие рецидива мейотических нарушений.

Нарушения сперматогенеза при варикоцеле диагностируют не у всех больных, причем развиваются они на фоне многокомпонентного механизма, который образует порочный круг. Известно несколько теорий, объясняющих нарушения сперматогенеза.

В многочисленных публикациях конце XX века высказываются различные мнения о механизмах повреждающего действия варикоцеле на сперматогенез: механическое сдавление семявыносящих путей варикозно-расширенными венами [Manuel N., Ricardo P., 1984], гипоксия яичек вследствие стаза

крови в венах семенного канатика [Volter D., 1972], изменение температурного состояния яичек [Хухия Н. В., 1974; Артифексов С. В. и др., 1986; Geatti O. et al., 1991; Wright E. J. et al., 1997], повреждение гематотестикулярного барьера с развитием аутоиммунных процессов [Коган М. И., 2000; Божедомов В. А., 2001], недостаточность выработки андрогенов клетками Лейдига [Raboch J. et al., 1971; Rodrigues-Rigai L. J. et al., 1978; Turns T. T. et al., 1981; Puiot D. et al., 1982], расстройство микроциркуляции в яичке вследствие повышения венозного давления [Кондаков В. Т., 2000; Shafik A. et al., 1980], прямой сброс в венозную систему левого яичка гормонов и вазоактивных субстанций левого надпочечника и почки [MacLeod J., 1969; Comhaire F., 1974; Mulhall J. P. et al., 1997], гипертензия венозной системы левого надпочечника, сопряженная с левосторонней венной почечной гипертензией, вследствие выраженного антиандрогенного действия стероидных гормонов надпочечника с повреждением сперматогенеза [Мазо Е. Б. и др., 1990, 1992]. Были более пристально изучены гормональные и аутоиммунные факторы формирования бесплодия у жен больных варикоцеле [Артифексов С. Б., 1998; Божедомов В. А. и др., 2001].

Механическую теорию объясняют перифокальной реакцией венозных сосудов и сдавлением просвета семявыносящих протоков. Возникающие нарушения оттока эякулята способствуют гипертензии и расширению просвета извитых семенных канальцев, а также создают условия для слущивания герметативного эпителия [Кулаков В. И., 1997]. Эти изменения не всегда можно обнаружить, поэтому механическую теорию не все признают [Кондаков В. Т., 2000].

Согласно температурной теории застой венозной крови приводит к относительной гипертермии яичка, что отрицательно влияет на активность биохимических процессов в клетке, в частности на синтез РНК [Хухия Н. В., 1974; Артифексов С. В. и др., 1986; Geatti O. et al., 1991; Wright E. J. et al., 1997].

Снижение секреции тестостерона у многих больных варикоцеле, разнообразные отклонения гонадостата, особенно при длительном течении заболевания, свидетельствуют об угнетении функции клеток Лейдига. Эти гормональные изменения связывают с непосредственным поражением клеток Лейдига, которые являются следствием венной почечной гипертензии, выявленной у 75 % больных [Мазо Е. Б. и др., 1990].

Sayan S. и соавт. (1999) исследовали уровень ФСГ, тестостерона (ТС) и свободного тестостерона, а также спермограмму у 78 инфертильных больных варикоцеле до и после микрохирургической паховой ВЭ для выявления взаимосвязи между гормональным фоном и сперматогенезом. У большинства больных зафиксировано повышение уровня ФСГ, но снижение общего

и свободного ТС, что коррелировало с ухудшением параметров спермы. В послеоперационном периоде выявлено снижение уровня ФСГ, но повышение общего и свободного ТС и, соответственно, достоверное улучшение показателей спермограммы. Гормональные показатели и параметры спермограммы улучшились у тех больных, у которых эти изменения были выраженными. У пациентов с неизмененным уровнем ФСГ после операции он незначительно повысился, но зафиксировано также значительное повышение концентрации сперматозоидов. Авторы пришли к выводу, что варикоцеле угнетает функцию клеток Сертоли и Лейдига. После операции установлено достоверное повышение уровня общего и свободного ТС, а также улучшение показателей спермограммы. Повышение концентрации трансферрина в плазме семенной жидкости у больных варикоцеле после операции и улучшение показателей спермограммы также свидетельствовали о функциональном состоянии клеток Сертоли [Kosar A. et al., 2000]. В последнее время изучение гормонального фона и показателей спермограммы у больных варикоцеле является приоритетным направлением в решении этой проблемы.

Аутоиммунные механизмы бесплодия связывают с нарушением проницаемости гематотестикулярного барьера и экспрессией антител со сперматозоидами. Нередко варикоцеле сопровождается стазом крови в венозных сосудах самого яичка и развитием интратестикулярного варикоза, который приводит к нарушению микроциркуляции. Это в свою очередь способствует открытию артериовенозных шунтов и повреждению герминативного эпителия [Урониле Д. Т., 1991; Mehtha A. L., Dogra V. S., 1998; Morvay Z., Nagy E., 1998]. Ishtmangil G. и соавт. (1999) у 50 % инфертильных больных варикоцеле выявили антиспермальные антитела. Иммунологические реакции проявляются расстройством венозного кровообращения и повреждением структурных мембран. Об увеличении проницаемости гематотестикулярного барьера, выявленной при микроскопическом исследовании, свидетельствуют выраженный отек мембран, их разволокнение, уплотнение и склероз [Коган М. И. и др., 2000; Santacroce L. et al., 2022]. Аутоиммунную теорию признают не все исследователи. Антиспермальные антитела выявлены только у  $\frac{1}{4}$  больных варикоцеле, причем установлена высокая корреляция между наличием антител и сопутствующими воспалительными заболеваниями половых органов [Oren H. et al., 1985]. По данным W. Johnson (1975), R. Bronson и соавт. (1984), антитела могут появляться при длительном половом воздержании и у 27 % здоровых мужчин. Многие считают, что лишь высокие титры антиспермальных антител могут влиять на репродуктивную функцию [Friberg J. et al., 1974; De Almeida M. et al., 1981]. В целом роль аутоиммунных механизмов в развитии бесплодия обсуждается.

Другой гипотезой развития бесплодия является *циркуляторная гипоксия*, которая возникает в результате нарушения оттока крови от яичка, спазма внутриорганных сосудов и артериовенозного шунтирования, сопровождаемого падением парциального напряжения кислорода в тканях и увеличением содержания закиси азота [Грицуляк Б. В., 1969; Hendin E. N. et al., 1999; Ozbek O. et al., 2000; Pasqualotto F.F. et al., 2000]. Гипоксия, затрагивая разные морфологические структуры ткани яичка, оказывает повреждающее воздействие на зародышевый эпителий, для которого необходим высокий уровень энергообеспечения. Расстройства органной гемодинамики на уровне междольковых артерий были зарегистрированы у 83,8 % больных с помощью ультразвуковой доплерографии. Выявлено повышение показателей индексов периферического сопротивления у 74,2 % больных и артериовенозное шунтирование крови у 25,8 % [Кондаков В. Т., 2000; Кадыров З. А., 2006]. Нарушение кровообращения и гипоксия оказывают прямое влияние на подвижность сперматозоидов.

По мнению некоторых урологов, нарушение сперматогенеза у больных варикоцеле является результатом сочетанных факторов, в частности А. П. Ерохин (2001) считает, что нарушение оттока крови от яичек сопровождается спазмом артерий и артериол, а затем их склерозированием. Яичко находится в состоянии гипоксии, теряет упругость и уменьшается в объеме. Морфологически на этом этапе определяют слущивание половых клеток в просвете семенных канальцев, образование многоядерных сперматид, дезорганизацию и гибель сперматогенного эпителия, инфильтрацию интерстиции и стенки канальцев плазмочитарно-лимфоидного ряда. Организм пытается «спасти» яичко с помощью артериовенозных шунтов, но это бесполезно в связи с изменением гематотестикулярного барьера. Нарушению сперматогенеза способствует и разбалансирование терморегуляции: тепловизор регистрирует гипертермию левой половины мошонки, кремастер под тяжестью клубка расширенных вен перерастягивается и теряет способность перемещать яичко в положение, благоприятное для сперматогенеза.

Исследования, проведенные в первые два десятилетия XXI века, несколько изменили общий взгляд на патофизиологию развития патоспермии при варикоцеле и в свете исследования последних лет смогли обеспечить лучшее понимание и помочь в разрешении противоречий, связанных с варикоцеле и его лечением.

В этой связи для понимания механизма развития бесплодия у больных варикоцеле интересным и научно обоснованным являются множественные публикации и метаанализы [Hassanin A. M. et al., 2018; Wang L. H. et al., 2024], где обобщено множество фундаментальных работ по исследованию патофизиологии бесплодия у мужчин. В частности, подробно обосновано влияние

транзиторной и постоянной гипертермии мошонки, роль воспаления и дифференциальной экспрессии белков и андрогенов в сперматозоидах, проведено обсуждение взаимосвязанных процессов: теплового стресса, оксидативного стресса (ОС), апоптоза, генетических, воспалительных и других факторов, которые способствуют индукции патофизиологических проявлений. Кроме того, проанализировано, как генетические вариации могут способствовать индукции теплового стресса, ОС и апоптозу.

По мнению многих авторов, варикоцеле оказывает негативное влияние на сперматогенез, объем яичек, стандартные показатели спермы, функцию сперматозоидов [например, Liang et al., 2015], оплодотворение, имплантацию и исход эмбрионов [Kimura, Nagao, 2014]. Однако несмотря на очевидность негативных последствий патофизиологические механизмы еще не до конца описаны.

Патофизиология мужского бесплодия, вызванного варикоцеле, сложна, однако важнейшую роль в ней играет ОС, который отражает дисбаланс между активными формами кислорода (АФК) и буферной способностью антиоксидантов. Многочисленные исследования показали, что ОС может вызывать перекисное повреждение мембран и ДНК сперматозоидов, нарушать выработку спермы и снижать ее подвижность [Ko E. Y. et al., 2014; Erfani Majd N. et al., 2019; Wang L. H. et al., 2024]. Патофизиологические механизмы, способствующие развитию окислительного стресса, включают гипертермию мошонки, рефлюкс метаболитов, гипоксию яичек и накопление кадмия. В этом процессе участвуют генетические факторы, и, кроме того, варикоцеле вызывает дисбаланс эндокринных репродуктивных гормонов, влияя на процесс выработки сперматозоидов и приводя к мужскому бесплодию [Wang L. H. et al., 2024].

Различные патофизиологические механизмы нарушения сперматогенеза у пациентов с варикоцеле на основании многочисленных научных исследований обобщены и приведены на рис. 4 [Hassanin A. M. et al., 2018; Wang L. H. et al., 2024].

**Тепловой стресс.** Одним из механизмов пагубного влияния на сперматогенез при варикоцеле считается тепловой стресс (см. рис. 4). Сперматогенез — чувствительный к температуре процесс, который лучше всего протекает при 35–36°C. У пациентов с варикоцеле регургитация теплой брюшной крови через несостоятельные клапаны повышает температуру мошонки на 2,6°C [Goldstein & Eid, 1989; Garolla et al., 2015]. Левостороннее варикоцеле оказывает двустороннее влияние на яички через мошоночные и забрюшинные коллатерали [Gat et al., 2005]. У мужчин с варикоцеле ретроградный кровоток в гроздевидном сплетении может повышать температуру в мошонке и внутри яичка, стимулируя сперматозоиды и лейкоциты к выработке большего количества активных форм кислорода [Ko E. Y., et al., 2014].



Рис. 4. Общий взгляд патофизиологии патоспермии при варикоцеле [Hassanin A. M. et al., 2018; Wang L. H. et al., 2024].

Условные обозначения:

БТШ — белок теплового шока; GSTs — полиморфизм генов глутатион S-трансфераз;  
 BAX — BCL-2-ассоциированный X-белок; BCL2 — В-клеточная лимфома-2;  
 ДЭП — дифференциально экспрессируемые протеины; СОТ — средний объем тромбоцитов

Тепловой стресс также может повышать АФК, снижать уровень антиоксидантов и уменьшать экспрессию антиоксидантных ферментов [Tawadrous G. A. et al., 2013]. Аналогичное повышение уровня АФК наблюдается при крипторхизме, при котором хроническое повышение температуры яичек является основным фактором нарушения их функции [Smith R. et al., 2007]. Кроме того, на различных животных моделях было показано, что гипертермия мошонки может нарушать выработку андрогенов, увеличивать апоптоз половых клеток и снижать экспрессию белков теплового шока [Mieusset et al., 1985, 1987].

У пациентов с варикоцеле генетически обусловленное снижение экспрессии защитных белков теплового шока [Lima et al., 2006] может

способствовать индукции теплового стресса. Было доказано, что тепловой стресс ассоциируется с увеличением маркеров ОС и апоптоза [Paul et al., 2009; Shiraiishi et al., 2010]. Было зафиксировано, что динамическое изменение температуры мошонки может изменять функции яичек [Garolla et al., 2015], поэтому в дополнение к УЗИ мошонки термография считается лучшим неинвазивным диагностическим инструментом для выявления варикоцеле [Gat et al., 2005].

Транзиторная гипертермия яичка оказывает негативное влияние на сперматогенез, и при стабилизации температуры мошонки может появиться возможность оплодотворения. Некоторые авторы считают, что с помощью охлаждения яичка можно улучшить сперматогенез. Воздействие транзиторного теплового стресса на мошонку вызывало через ОС значительное уменьшение массы яичек, сопровождавшееся нарушением сперматогенеза [Paul et al., 2009; Rao et al., 2015]. Напротив, в случаях варикозно-целевого ухудшения показателей спермы 12-недельная программа ночного охлаждения мошонки ассоциировалась с улучшением сперматогенеза [Jung et al., 2001]. Эти исследования указывают на роль транзиторной гипертермии мошонки как возможного этиологического фактора субфертильности у мужчин [Rao et al., 2015].

Уменьшение размера яичек, связанное с наличием субклинического варикоцеле [Zini et al., 1997; Hassanin et al., 2017], может отражать предполагаемое воздействие транзиторной гипертермии яичек на сперматогенез у пациентов с субклиническим варикоцеле.

Таким образом, анализ литературы показывает пагубное влияние гипертермии как транзиторного, так и постоянного характера на функцию яичек и нарушение сперматогенеза.

**Рефлюкс метаболитов.** Венография у мужчин с варикоцеле показала усиление ретроградного оттока, что потенциально может привести к повышенному рефлюксу метаболитов надпочечников или почек [Comhaire F., Kuppen M., 1976; Мазо Е. Б. и др., 1992]. Предполагается, что повышенный уровень катехоламинов нарушает сперматогенез и гормональный фон за счет вазоконстрикции [Comhaire F., Vermeulen A., 1974; Мазо Е. Б. и др., 1992]. Другие медиаторы, такие как простагландин, серотонин и оксид азота, также повышены в семенных венах пациентов с варикоцеле. Однако их непосредственная роль в изменении функции яичек и фертильности неясна и не нашла должного отражения [Tian L. et al., 2018].

**Гипоксия яичек.** Нарушенный венозный кровоток при варикоцеле может создавать локальную гипоксию яичек, что подтверждается повышенной экспрессией гипоксия-индуцибельного фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) в тканях яичек крыс с варикоцеле [Hu W. et al., 2015; Wang L. H. et al., 2024]. Хотя HIF-1 $\alpha$

модулирует транскрипцию и трансляцию генов для содействия выживанию клеток в условиях гипоксии [Greijer A. E. et al., 2004], в одном из исследований было высказано предположение, что HIF-1 $\alpha$  может также снижать пролиферацию стволовых клеток при декомпенсированной или длительной гипоксии [Wang H. et al., 2010]. Некоторые исследователи предположили, что повышенная экспрессия HIF-1 $\alpha$  индуцирует экспрессию p53, что приводит к ускоренному апоптозу в ткани яичек [Liang M. et al., 2015]. Недавний протеомный анализ показал, что HIF-1 $\alpha$  снижает экспрессию белка теплового шока у мужчин с односторонним варикоцеле. Исследование также выявило снижение экспрессии белков окислительного фосфорилирования и избыточное производство восстановленного никотинамид-аденин-динуклеотида (NADH), что говорит о том, что в сперматозоидах мужчин с варикоцеле нарушена эффективность митохондрий и окислительно-восстановительные способности [Swain Net al., 2020]. Авторы предлагают проведение дополнительных исследований для выяснения влияния этих факторов и их полезности в прогнозировании тяжести гипоксии.

Застой в варикозно расширенных венах инициирует захват и активацию лейкоцитов, сопровождающуюся высвобождением АФК из захваченных белых клеток, что вызывает ОС [Krzyściak, Kozka, 2011]. У субфебрильных мужчин с варикоцеле нарушение венозного дренажа сопровождается стазом, двусторонней ишемией яичек, гипоксией тканей и ОС, что может нарушить функции яичек [Gat et al., 2005; Sakamoto et al., 2008; Rao et al., 2015].

Гипоксия-индуцибельный фактор 1 (HIF1), экспрессируемый в половых клетках, связывается с геном фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), чтобы индуцировать его и противодействовать индуцированному стазу и гипоксии [Kilinc et al., 2004]. Оценка VEGF как потенциального терапевтического средства была начата на лабораторных животных. У крыс с индуцированным варикоцеле экзогенное введение VEGF уменьшило количество апоптотических клеток [Tek et al., 2009]. Полидезоксирибонуклеотид (ПДРН) индуцирует выработку VEGF в патологических условиях низкой перфузии тканей. У крыс с индуцированным варикоцеле лечение ПДРН столь же эффективно, как и ВЭ для устранения повреждения яичек, вызванного индуцированным варикоцеле [Minutoli et al., 2015].

**Апоптоз и уровень кадмия в яичках.** Накопление кадмия способствует мужскому бесплодию, нарушая сперматогенез и функцию сперматозоидов [Benoff S. et al., 2009; Aitken et al., 2015]. Кадмий может проникать через ГТБ, активируя эндотелиальные соединения, накапливаться в интерстиции и проникать в клетки эпителия семенников. Этот ион металла может напрямую вызывать апоптоз, индуцируя лиганды Fas и генерируя АФК [Liu Jet al., 2008;

Yuan Yet et al., 2018]. Двустороннее повышение уровня кадмия в яичках было связано с повышенным апоптозом у некоторых пациентов с варикоцеле слева. Эти уровни были обратно пропорциональны послеоперационному улучшению параметров спермы [Benoff S. H. et al., 2004]. Нейрональный ингибирующий белок апоптоза (NAIP) и сурвивин — два белка, которые защищают от апоптоза. У крыс с индуцированным варикоцеле экспрессия этих белков была значительно снижена, что сопровождалось угнетением сперматогенеза (Minutoli et al., 2015). Эти эффекты антагонизировались введением ПДРН перед индукцией варикоцеле у крыс. Таким образом, ПДРН может представлять собой терапевтический вариант для ускорения восстановления сперматогенеза после экспериментального варикоцеле [Minutoli et al., 2015]. Аналогичным образом в будущих исследованиях может быть изучено использование ПДРН в качестве возможного терапевтического метода для снижения апоптоза, вызванного варикоцеле.

**Активные формы кислорода и оксидативный стресс.** Активные формы кислорода образуются как побочные продукты на промежуточных этапах клеточного метаболизма. К АФК относятся гидроксильные, пероксильные и гидропероксильные радикалы, супероксид, оксид азота и диоксид азота. Эти побочные продукты необходимы для поддержания среды, пригодной для клеточного метаболизма, но в избытке они могут вызывать клеточную дисфункцию [Aitken et al., 1989; Morielli, O'Flaherty, 2015]. Физиологический уровень АФК поддерживается за счет баланса между выработкой защитных антиоксидантов и АФК. Нарушение этого баланса приводит к ОС, что, скорее всего, связано со сверхфизиологическим уровнем АФК, а не с низким уровнем нейтрализующих антиоксидантов [Aitken, Roman, 2008]. Активированные лейкоциты [Ochsendorf, 1999] и аномальные сперматозоиды [Gil-Guzman et al., 2001] могут производить избыточное количество АФК, что может негативно влиять на близлежащие нормальные сперматозоиды.

Оксидативный стресс был тщательно изучен как патофизиологический фактор, способствующий развитию мужского бесплодия, в том числе при варикоцеле [Turner, Lysiak, 2008; Liang et al., 2015]. В нескольких исследованиях была продемонстрирована связь повышенного уровня АФК в семенной жидкости с наличием варикоцеле [Shiraishi & Naito, 2007; Cocuzza et al., 2008; Agarwal et al., 2009]. Имеются данные, что ВЭ эффективно снижает предоперационный повышенный уровень тестикулярных ОС [Shiraishi, Naito, 2006; Altintas et al., 2016; Tiseo et al., 2016].

**Негативное влияние избытка АФК на сперматозоиды.** У мужчин с варикоцеле классический профиль спермы включает одно или несколько из следующих отклонений в сперматозоидах: снижение подвижности, уменьшение

количества, увеличение числа аномальных форм и увеличение ФДС. Только ОС может объяснить все эти аномалии, как показано на рис. 5.



Рис. 5. Негативное влияние избытка АФК на сперматогенез: увеличение окислительного стресса, индукция апоптоза и пагубное воздействие на ДНК

Негативное влияние избытка АФК, вызванного варикоцеле, на фертильный потенциал не ограничивается только аномальными стандартными параметрами спермы, в том числе и наблюдается повышение фрагментации ДНК сперматозоидов, что может опосредовать плохую функцию сперматозоидов и ухудшение результатов оплодотворения. Соответственно, исследование АФК/ОС может предоставить дополнительную диагностическую и прогностическую информацию и направить терапевтические стратегии у субфертильных мужчин с варикоцеле [Cho et al., 2016; Agarwal et al., 2017].

**Антиоксиданты могут подавлять индуцированное теплом повреждение** (см. рис. 4). Половые клетки человека защищены от окислительного повреждения ферментативными и неферментативными антиоксидантными механизмами [Gu, Hecht, 1996; Aitken, Roman, 2008]; ферментативные механизмы играют второстепенную роль в защите половых клеток. В клинических условиях терапевтическая эффективность антиоксидантной терапии для субфертильных мужчин была доказана в нескольких рандомизированных исследованиях [Ahmadi et al., 2016]. Кроме того, после ВЭ в семенной плазме значительно повышалась антиоксидантная способность, что сопровождалось значительным снижением повреждения ДНК [Chen et al., 2008; Sakamoto et al., 2008].

Защитное влияние антиоксидантов на процесс сперматогенеза очевидно; этот защитный эффект был подтвержден в испытаниях апигенина, природного антиоксиданта, который ослабил термоиндуцированное повреждение яичек и уменьшил апоптоз у мышей с индуцированным варикоцеле. Таким образом, апигенин может быть полезным супрессатором дегенеративных эффектов гипертермии яичек [Liu et al., 2016]. Это открытие стимулирует поиск новых терапевтических методов, способных смягчить дегенеративные эффекты хронической гипертермии яичек у пациентов с варикоцеле.

**Повреждение ДНК.** Варикоцеле ассоциируется с повышенной восприимчивостью к повреждению ДНК, и эта патология сперматозоидов может быть опосредована варикоцеле-индуцированным ОС. Было установлено, что после ВЭ улучшается как сперматогенез, так и целостность ДНК [Smith et al., 2006; Agarwal et al., 2009; Ferramosca et al., 2015]. Это улучшение ассоциируется с увеличением числа беременностей, как спонтанных, так и наступивших после ВРТ [Smit et al., 2010; Tiseo et al., 2016].

И морфологически аномальные (чаще всего), и морфологически нормальные сперматозоиды могут иметь плохое уплотнение хроматина (Boitrelle et al., 2015). Влияние фрагментации ДНК сперматозоидов на беременность, эмбриональное развитие и здоровье потомства вызывает озабоченность, а уплотнение/фрагментация ДНК сперматозоидов могут быть дополнительными диагностическими и прогностическими маркерами для субфертильных мужчин с варикоцеле [Boitrelle et al., 2015; Cho et al., 2016]. Согласно современным данным, стандартизация и клиническое применение тестов на фрагментацию ДНК сперматозоидов по-прежнему рекомендуется [Rex et al., 2017].

**Влияние воспаления на сперматогенную функцию яичек.** Для выяснения роли воспаления в патофизиологии варикоцеле была изучена его связь с повышением уровня маркеров воспаления. Средний объем тромбоцитов (СОТ), семенной эпителиальный нейтрофильный активирующий пептид-78

(ENA-78) и семенной ИЛ-1 $\beta$  как маркеры воспаления были достоверно выше у субфертильных пациентов с варикоцеле по сравнению с фертильными мужчинами (см. рис. 4, 6) [Coban et al., 2015; Demirer et al., 2017; Nazari et al., 2017]. Было обнаружено, что подвижность сперматозоидов снижается в ответ на повышенный уровень ENA-78 у субфертильных мужчин с варикоцеле [Nazari et al., 2017].



Рис. 6. Роль воспаления в патофизиологии патоспермии

Продукция нейтрофилов — потенциальные диагностические биомаркеры и терапевтические мишени для лечения субфертильности, вызванной варикоцеле [Nazari et al., 2017]. Анакинра (антагонист ИЛ-1 $\beta$ ) подавлял индуцированный ОС и гистологические повреждения в *tunica albuginea*, зародышевых клетках, семенных каналах и интерстициальной ткани в семенниках крыс [Hirik et al., 2017].

Варикоцеле может вызывать воспаление в ткани яичка [Moshtaghion S. M. et al., 2013]. Иммунные клетки и медиаторы, такие как цитокины, участвуют в воспалительной реакции [Elenkov I. J. et al., 2005]. Нейтрофилы, моноциты и макрофаги обычно считаются основными источниками цитокинов в ткани яичка [Razi M. et al., 2012]. Считается, что у мужчин с варикоцеле нарушение сперматогенеза происходит в основном из-за воспаления, которое впоследствии влияет на фертильность, повышая уровень воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) [Moretti E. et al., 2009; Moretti E. et al., 2014]. Более того, по сравнению

с нормальными взрослыми мужчинами, у пациентов с варикоцеле значительно повышается уровень провоспалительных цитокинов в сперме, что приводит к тяжелым воспалительным реакциям в репродуктивной системе, тем самым нарушая процесс образования спермы и вызывая мужское бесплодие.

Яичко — орган с особыми иммунными привилегиями, и его эпителий не поддается физиологической регенерации, поэтому повреждения органа, вызванные инфекцией и воспалением, необратимы и приводят к необратимому повреждению тканей. Конкретный механизм, по которому варикоцеле вызывает воспаление яичка, пока не ясен, но он может быть связан со стазом крови в семенной вене и гипоксией сосудов и тканей яичка, что приводит к нарушению микроциркуляции в яичке и повышению температуры и давления в яичке [Gat Y. et al., 2006; Samanta L. et al., 2018]. Кроме того, варикоцеле может приводить к повышению уровня АФК, вызывая повреждение клеток и хроническое воспаление [Moretti E. et al., 2009; Agarwal A. et al., 2009].

Обнаружено, что у крыс с варикоцеле повышен уровень мононуклеарных иммунных клеток (МНИ) [Razi M. et al., 2011]. Более того, повышенное количество МНИ наблюдалось как в левом яичке (индуцированное яичко), так и в ткани правого яичка. Повышенная экспрессия цитокинов в тканях яичек крыс с варикоцеле была зафиксирована в нескольких исследованиях, что подчеркивает критическую роль воспаления в патогенезе варикоцеле. В этом контексте через девять недель после индукции варикоцеле в ткани яичек крыс была обнаружена повышенная регуляция ИЛ-1 в клетках Лейдига, сперматидях и первичных сперматоцитах [Sahin Z. et al., 2006]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является маркером воспаления, отражающим повреждение тканей и системное воспаление [Tanaka T. et al., 2014]. Физиологическая функция половых клеток и клеток Сертоли отрицательно коррелирует с чрезмерной экспрессией ИЛ-6 в яичках крыс с варикоцеле, что приводит к апоптозу [Hassanin A. M. et al., 2018]. Hassanin-Bafrani H. и соавт. (2019) обнаружили, что уровни оксида азота (NO), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и ИЛ-6 были обнаружены в интерстициальной ткани крыс через 2 месяца после индукции варикоцеле. Эти данные свидетельствуют о критической роли инфильтрации иммунных клеток и интерстициальных клеток яичек в воспалительных процессах, вызванных варикоцеле. Кроме того, Nabibi B. и соавт. (2015) продемонстрировали, что в яичках и сыворотке крови крыс с варикоцеле уровни ИЛ-6 и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) увеличивались в зависимости от времени. Яичковые цитокины IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  подавляют активность акросомы сперматозоидов [Fernandez C.D. et al., 2008]. Однако повышенный уровень TNF- $\alpha$  в ткани яичек крыс с варикоцеле может вызвать прямой апоптоз клеток Сертоли, сперматогониев и Лейдига [Hassanin A. M. et al., 2018].

В свою очередь Фаниев М.В и соавт. (2023), изучив роль микробиоты тестикул у инфертильных мужчин, провели анализ парных образцов микробиоты (уретра и яичко) методом NGS у 53 бесплодных мужчин с азооспермией и варикоцеле, отобранных по строгим критериям и разделив на три группы: с необструктивной азооспермией + варикоцеле (n=13), с обструктивной азооспермией (n=29) и фертильные с патологией яичка (n=11), установили, что тестикулярная ткань бесплодных пациентов с обструктивной азооспермией имеет значительно обедненное бактериальное разнообразие по сравнению с группой пациентов с необструктивной азооспермией и сопутствующим варикоцеле. Группа фертильных мужчин является самой разнообразной по своему таксономическому сообществу, что может служить поводом предположить о влиянии микробиома при азооспермии и сопутствующем варикоцеле.

**Влияние воспаления на функцию придатка яичка.** Несмотря на то что яичко и его придаток используют ГТБ для обеспечения структурной защиты от инфекций, было зарегистрировано несколько клеточных и молекулярных различий. Например, интерстициальная ткань яичек содержит широкий спектр специализированных клеток, таких как резидентные макрофаги и клетки Лейдига, которые способствуют развитию воспалительных процессов и других функций соматических и половых клеток. Также интерстициальная ткань придатка яичка покрыта преимущественно мезенхимальными фибробластическими клетками и содержит меньше макрофагов [Flickinger C. J. et al., 1995; Hedger M. P., 2002]. В результате придаток более уязвим для инфекций и воспалений, чем яичко. Тем не менее из-за клинических последствий варикоцеле исследователи сосредоточились на воспалении, вызванном варикоцеле в яичке, а его последствия для придатка яичка остаются неизвестными.

Эпидидимис — это орган для модификации сперматозоидов и важнейшее место для их созревания, непосредственно влияющее на подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Исследование E. Moretti и соавт. (2022) показало, что у пациентов с варикоцеле эпидидимит встречается чаще, чем у нормальных взрослых мужчин. Эта частота варьирует у разных людей. Она ниже у пациентов с двусторонним варикоцеле, чем у пациентов с односторонним варикоцеле, и ниже у пациентов с варикоцеле легкой и средней степени тяжести, чем у пациентов с выраженным варикоцеле [Moretti E. et al., 2022]. Кроме того, у пациентов с варикоцеле и эпидидимитом повышается температура мошонки и значительно снижается уровень нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы (NAG) в семенной плазме [Vivas-Acevedo G. et al., 2014]. Это приводит к более выраженному снижению качества спермы у пациентов с варикоцеле, сопровождающимся эпидидимитом. NAG является индикатором функции эпидидимальной системы, синтезируется и секретируется эпителиальными клетками

эпидидимальной системы. Он может катализировать распад углеводов в полисахаридах или гликопротеинах до глюкозы, обеспечивая тем самым энергию для основного метаболизма сперматозоидов, их созревания, капацитации, подвижности и оплодотворения. Другое исследование показало, что содержание NAG в семенной плазме пациентов с варикоцеле значительно снижено и положительно коррелирует со степенью варикоцеле [Vivas-Acevedo G. et al., 2014]. Причина может заключаться в том, что кровообращение в придатке в основном такое же, как и в яичке. Варикоцеле изменяет гемодинамику эпидидимиса, вызывает гипоксию эпидидимальной ткани и приводит к апоптозу, в результате чего снижается функция эпидидимиса.

**Влияние воспаления на функцию сперматозоидов.** Исследования, проведенные L. M. Mongioi и соавт. (2020), I. Tortolero и соавт. (2004), показывают, что в образцах спермы мужчин с варикоцеле концентрация лейкоцитов была выше, чем у фертильных мужчин. Кроме того, была обнаружена отрицательная корреляция между процентом нормальных сперматозоидов и концентрацией лейкоцитов в сперме [Thomas J. et al., 1997]. С этим может быть связана повышенная концентрация цитокинов [Mongioi L. M. et al., 2020]. Когда сперму мужчин с нормальными показателями спермограммы культивировали с повышенным уровнем IL-6 и TNF- $\alpha$ , было отмечено пагубное воздействие на подвижность сперматозоидов [Lampiao F. et al., 2008]. Кроме того, было обнаружено, что снижение митохондриальной активности сперматозоидов коррелирует с большим количеством интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) в семенной плазме [Camargo M. et al., 2022]. Эти результаты доказывают, что патофизиология индуцированной варикоцеле продукции провоспалительных цитокинов однозначна и влияет не только на яичко, но и на микроокружение яичка, где она изменяет функцию сперматозоидов.

Изменения в протеоме спермы вызваны взаимосвязью между воспалением в яичке и посттестикулярным воспалением при варикоцеле. Со временем эти изменения протеома приводят к нарушению сперматогенеза за счет изменения цитокиновой среды спермы. Объем спермы увеличился и морфология сперматозоидов улучшилась через шесть месяцев после ВЭ, а уровень цитокинов воспаления, включая каспазу-1, ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ , в сперме снизился [Camargo M. et al., 2022]. Эти результаты означают, что ВЭ улучшает равновесие протеомы семенной жидкости. Например, ВЭ может повышать экспрессию других важных белков и качество спермы, одновременно снижая экспрессию белков, связанных с воспалительным комплексом (инфламмасомы), в семенной плазме. Помимо потенциального улучшения регуляции созревания провоспалительных цитокинов в сперме, снижение активности инфламма-

сомы в сперме мужчин, перенесших ВЭ, может также напрямую способствовать повышению подвижности сперматозоидов. Многочисленные исследования связывают снижение функции сперматозоидов с воспалением. Например, у мужчин с варикоцеле II и III степени обнаружена связь между целостностью мембраны и снижением активности NAG [Vivas-Acevedo G. et al., 2014]. Существует достоверная положительная связь между снижением активности NAG и потенциалом оплодотворения, что позволяет предположить, что качество мембраны сперматозоидов и воспаление эпидидимальной ткани взаимосвязаны.

**Тромбоциты и воспаление.** Тромбоциты — это небольшие цитоплазматические фрагменты, выделяемые зрелыми мегакариоцитами, которые обладают разнообразной биологической активностью и участвуют в различных патофизиологических процессах в организме, играя центральную роль в гемостазе. В последние годы разнообразие функций тромбоцитов привлекает внимание многих исследователей. Активированный тромбоцит может выделять более 300 биологически активных веществ. Многочисленные исследования подтвердили его важнейшую роль в повреждении сосудов, воспалительных реакциях и метастазировании опухолей. Эти процессы также выделяют тромбоциты в качестве важного маркера [Xu X.R. et al., 2018; Ghoshal K. et al., 2014].

Тромбоциты являются важными медиаторами воспалительной реакции. Они могут опосредовать и поддерживать воспалительную реакцию через множество путей, а воспаление может также способствовать генерации и активации тромбоцитов, что приводит к сложной двунаправленной взаимосвязи [Chatterjee M. et al., 2016]. В условиях воспаления хемотаксические факторы регулируют активность и количество тромбоцитов, вызывая значительные изменения в их активности и количестве [Tunjungputri R. N. et al., 2018]. В состоянии системного воспаления ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и другие могут непосредственно воздействовать на мегакариоциты, стимулируя предшественников тромбоцитов или выработку тромбопоэтина в печени или мембранных рецепторах, что приводит к повышенному высвобождению тромбоцитов в ходе воспалительного процесса и вызывает соответствующие изменения параметров, связанных с тромбоцитами [Korniluk A. et al., 2019], таких как количество тромбоцитов и СОТ. При воспалительных заболеваниях сосудов (таких как варикоцеле) активированные тромбоциты также могут взаимодействовать с эндотелиальными клетками сосудов, тем самым усиливая воспаление сосудов.

Таким образом, новые данные указывают на взаимосвязь варикоцеле и воспаления, о чем свидетельствуют изменения уровня СОТ. При варикоцеле СОТ используется в качестве маркера воспаления, чтобы показать изменения

в функции тромбоцитов, активацию и активность тромбоцитов [Demiger Z. et al., 2015]. Современные исследования показывают, что при заболеваниях, связанных с дисфункцией эндотелия сосудов, вызванной воспалением (таких как варикоцеле), СОТ повышается. Çoban S. и соавт. (2015) предполагают, что повышение СОТ может быть связано с внутренней дисфункцией образования кровяных сгустков у пациентов с варикоцеле. Повышенный СОТ имеет тенденцию к снижению после ВЭ, конкретные молекулярные механизмы этого явления не выяснены. Некоторые исследователи также предполагают, что различные цитокины, выделяемые тромбоцитами, влияют на прогрессирование варикоцеле [Zhang Q. F. et al., 2019]. Большинство исследователей считают, что повышенный СОТ при варикоцеле связан в первую очередь с невыраженным воспалением. В патофизиологическом процессе варикоцеле участвуют и ОС, и воспаление. Оксидативный стресс может вызвать повреждение тканей, что является одной из основных причин асептического воспаления [Thomas M. R. et al., 2015]. По этой причине большинство исследователей связывают повышение СОТ у пациентов с варикоцеле с пролиферацией незрелых, более крупных тромбоцитов вследствие невыраженного воспаления. Ghanem и соавт. (2020) предположили, что сывороточный тестостерон оказывает значительное влияние на активацию тромбоцитов, и бесплодие, вызванное варикоцеле, тесно связано с более высокими значениями СОТ и более низким уровнем тестостерона в сыворотке крови. Повышение СОТ и снижение уровня тестостерона в сыворотке крови являются характерными признаками бесплодных пациентов с варикоцеле, а высокие значения СОТ могут служить неблагоприятным прогностическим фактором при оценке фертильности пациентов с варикоцеле.

**Андроген и воспаление.** Сперматогенез — тестостерон-зависимый процесс, и гормональный дисбаланс может быть причиной нарушения сперматогенеза. Многие авторы продемонстрировали снижение уровня тестостерона в сыворотке крови у мужчин с варикоцеле [Abdel-Meguid et al., 2014; Yamasake K. G. et al., 2016] и привели данные, подтверждающие необходимость устранения варикоцеле для ожидаемого улучшения функций клеток Лейдига [Li et al., 2012; Abdel-Meguid et al., 2014].

Андрогены необходимы для выработки провоспалительных цитокинов в клетках яичек. Это было продемонстрировано снижением выработки цитокинов, когда человеческие моноциты, макрофаги и неиммунные клетки инкубировали с тестостероном [D'Agostino P. et al., 1999; Fijak M. et al., 2006]. Однако количество иммунных клеток в яичках не контролируется тестостероном [Hedger M. P. et al., 2000].

Варикоцеле может влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Soares T. S. и соавт. (2013) предположили, что нормальная мужская репродуктивная функция и фертильность зависят от баланса между рецепторами андрогенов и классическими рецепторами эстрогенов 1 (ESR1) и 2 (ESR2), в то время как варикоцеле снижает уровень экспрессии белков рецепторов андрогенов в яичках. Rashtbari H. и соавт. (2018) сообщили, что варикоцеле уменьшает количество интерстициальных и поддерживающих клеток и подавляет их эндокринную активность. Karra K. K. и соавт. (2019) показали, что варикоцеле снижает уровень тестостерона в сыворотке крови крыс, что приводит к повышению уровня ФСГ и ЛГ, увеличению экспрессии маркеров окислительного стресса, таких как малоновый диальдегид, и повышению уровня реактивных видов кислорода/азота.

Кроме того, установлено, что варикоцеле может нарушать структуру герминативного эпителия. Оно может снижать уровень экспрессии белков плотного соединения тканей яичек, концентрацию тестостерона в сыворотке крови и ингибина В. В то же время оно повышает уровень гонадотропин-рилизинг-гормона, ФСГ, ЛГ и антиспермальных антител [Zhang L. et al., 2016]. Снижение тестостерона может быть одним из основных факторов воспалительных заболеваний, вызванных варикоцеле. Стресс, вызванный варикоцеле, может привести к серьезному повреждению клеток, что привлекает иммунные клетки к этим местам. Выделяя провоспалительные цитокины, эти иммунные клетки влияют на экспрессию провоспалительных цитокинов в соматических и половых клетках через изменения мРНК и белков, которые происходят в зависимости от времени [Sahin Z. et al., 2006].

В сперматозоидах пациентов с варикоцеле наблюдалось снижение экспрессии рецепторов андрогенов по сравнению со сперматозоидами фертильных мужчин, а лечение дигидротестостероном увеличивало приток холестерина в нормальных сперматозоидах, но практически не влияло на сперматозоиды пациентов с варикоцеле [Guido et al., 2014]. Этот вывод может указывать на то, что сниженная экспрессия андрогенов в сперматозоидах пациентов с варикоцеле может способствовать трудностям, возникающим при переходе в состояние капацитации [Guido et al., 2014].

Нарушение сперматогенеза связано с повышенным уровнем лептина в яичках бесплодных мужчин. У мужчин с варикоцеле экспрессия лептина в сперматогенных клетках значительно увеличивается, что требует дальнейшего изучения [Ishikawa et al., 2007; Chen et al., 2009].

#### **Интерстициальные поражения в яичках у пациентов с варикоцеле.**

У пациентов с варикоцеле интерстициальное поражение характеризуется пролиферацией клеток Лейдига [Sirvent et al., 1989] и отложением коллагена

в канальцевой мембране, стенках кровеносных сосудов и интерстициальной ткани; тучные клетки, экспрессирующие триптазу и химазу, могут быть связаны с фиброзом яичек и нарушением сперматогенеза [Yamanaka et al., 2000]. Стоит отметить, что устранение варикоцеле улучшает гистологию яичек [Abdel-Meguid, 2012].

**Влияние окислительного стресса на сперматогенную функцию яичек.** Как указывалось ранее, существуют разногласия в отношении патофизиологии бесплодия, вызванного варикоцеле. Считается, что она сложна и многообразна, без единого механизма, вызывающего пагубное воздействие на яички [Jensen C. F. et al., 2002]. Оксидативный стресс, возможно, является наиболее значимым и общим путем в этой запутанной сети. АФК в низких концентрациях необходимы для различных физиологических процессов, включая активность митохондрий и рост эндотелиальных клеток [Saleh R. A. et al., 2002].

Варикоцеле может привести к повышению уровня АФК и изменению уровня гормонов, нарушению тесных связей между опорными клетками и серьезному повреждению ГТБ. Это приводит к обширному отслоению половых клеток, прикрепленных к эпителию семенного канатика, и к значительному уменьшению количества половых клеток, что в конечном итоге вызывает мужское бесплодие [Grima J. et al., 2001]. Из-за гипоксии и гемодинамических изменений увеличивается жесткость ткани яичка, поэтому у таких пациентов чем тяжелее степень варикоцеле, тем хуже эластичность тканей яичек.

Хорошо известно, что структура яичек тесно связана со сперматогенной функцией. Когда варикоцеле повреждает ГТБ яичка, это может стимулировать аутоиммунную реакцию в органе, что приводит к резкому снижению концентрации и качества спермы [Cesur Ö. et al., 2013]. Аутоиммунная реакция в яичке приводит к агглютинации сперматозоидов, значительно снижает их количество и подвижность, а также влияет на связывание сперматозоидов и яйцеклеток, что приводит к бесплодию [Wang Y. X. et al., 2013].

**Влияние ОС на функцию эпидидимальных желез.** Сперматозоиды на пути продвижения попадают в придаток яичка, где приобретают истинную способность к оплодотворению. Оксидативный стресс также может нарушить функцию придатка яичка. Когда в тканях возникает ОС, может образовываться множество АФК и эндогенных прооксидантов, что приводит к структурным повреждениям тканей и нарушению функции клеток [Gutterman D. D. et al., 2016]. Избыточный ОС вызывает серьезные повреждения клеточных мембран и ядер. По сравнению со здоровыми взрослыми мужчинами у пациентов с варикоцеле значительно повышены уровни ОС в эпидидимисе, что повреждает структуру и функцию эпителиальных клеток придатка яичка, не позволяя им

выполнять нормальные физиологические функции и приводя к снижению качества спермы и мужскому бесплодию [Hamilton T. R. et al., 2016].

Длительно существующее варикоцеле может привести к повышению экспрессии генов проапоптотических белков [таких как BCL-2-ассоциированный X-белок (BAX)] и снижению экспрессии генов антиапоптотических белков [таких как В-клеточная лимфома-2 (BCL2)] (см. рис. 4). Повышенная экспрессия генов проапоптотических белков инициирует запрограммированную гибель клеток, что приводит к апоптозу эпителиальных клеток придатка яичка и различного количества половых клеток в яичке, что является одним из возможных механизмов мужского бесплодия, вызванного варикоцеле. При ОК и повреждении ДНК сперматозоидов у мужчин с варикоцеле обычно наблюдаются измененные маркеры окисления и фрагментация ДНК, что указывает на то, что ФДС приводит к ОС в этих условиях. Повышенный уровень ФДС часто сочетается с измененными классическими параметрами спермы. Как упоминалось ранее, классические параметры спермы — концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов — могут не отражать потенциальных изменений в функции сперматозоидов. Также сообщалось о более высоких показателях ФДС у мужчин с нормозооспермией [Jeremias J. T. et al., 2021]. Генез ФДС кроется в высокой уязвимости сперматозоидов человека перед ОС. Эта уязвимость обусловлена их богатыми полиненасыщенными жирными кислотами плазматическими мембранами, ограниченным содержанием в цитозоле и отсутствием механизмов репарации ДНК [Dada R., 2017]. Полиненасыщенные жирные кислоты подвержены окислительному стрессу и могут продлевать цикл образования и увеличения АФК [Champroux A. et al., 2016], способствуя модификации мембран. В зависимости от уровня окислительного стресса АФК могут повреждать как митохондриальную, так и ядерную ДНК [Cho C. L. et al., 2016].

Фрагментация ДНК сперматозоидов, согласно наблюдениям, показывает, что разрывы двухцепочечной ДНК положительно связаны с выработкой АФК [Abdelbaki S. A. et al., 2017]. По многочисленным систематическим обзорам, частота ФДС у мужчин с варикоцеле значительно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы [Wang Y. J. et al., 2012; Zini A. et al., 2011]. Кроме того, в обзоре более чем 20 исследований, в которых приняли участие более 1200 пациентов, продемонстрировано, что хирургическая коррекция варикоцеле значительно снижает частоту ФДС в течение 3–12 месяцев после операции [Roque M. et al., 2018]. Другие данные также демонстрируют, что ВЭ связана с улучшением маркеров окислительного стресса и других функций сперматозоидов, освещая взаимосвязь между варикоцеле, ОС и ФДС [Mostafa T. et al., 2020].

**Тепловой и оксидативный стресс.** В физиологических условиях АФК и тепловой стресс вызывают активацию БТШ, которые улучшают жизнеспособность клеток, уменьшая денатурацию, вызванную стрессом [Feder M. E. et al., 1999; Ferlin A. et al., 2010]. Однако наблюдается снижение экспрессии защитного БТШ, члена семейства A2 (HSPA2), в семенной плазме бесплодных мужчин с варикоцеле или олигозооспермией [Panner Selvam M. K. et al., 2021; Yeşilli C. et al., 2005; Lima S. B. et al., 2006].

Экспрессия антиоксидантных ферментов и уровни антиоксидантов могут снижаться из-за теплового стресса [Gual-Frau J. et al., 2015]. Аналогичное повышение АФК было отмечено при крипторхизме — состоянии, при котором нарушение функции яичек вызвано, главным образом, постоянным повышением температуры яичек [Smith R. et al., 2007]. Кроме того, гипертермия мошонки была продемонстрирована на нескольких моделях животных, чтобы снизить экспрессию БТШ, увеличить гибель половых клеток и препятствовать синтезу тестостерона [Shiraishi K. et al., 2010].

**Повышение конечных продуктов гликирования и ОС.** Конечные продукты гликирования (AGE) — это стабильные соединения, образующиеся неферментативным путем конденсации аминокислот в белках, липидах, аминокислотах и нуклеиновых кислотах с альдегидной группой редуцирующих сахаров [Khalifah R. G. et al., 1999]. Накопление AGE может увеличить экспрессию рецептора конечных продуктов ускоренного гликирования (RAGE). Конечные продукты гликирования связываются с RAGE, активируя множество внутриклеточных сигнальных путей воспаления, включая митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), внеклеточную киназу 1/2, регулируемую внеклеточным сигналом (ERK1/2), протеинкиназу C (PKC) и ядерный фактор каппа В (NF-κB) [Kandaraki E. A. et al., 2018; Verma N. et al., 2016]. Сигнализация AGE-RAGE также активирует никотинамидадениндинуклеотидфосфатаоксидаза (NADPH), что приводит к усилению окислительного стресса, АФК и воспалительных молекул, таких как TNF-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и молекул сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) [Guimarães E. L. et al. 2010]. S100A12, лиганд RAGE, также известен как недавно идентифицированный внеклеточный белок, связывающий RAGE (EN-RAGE). Он взаимодействует с RAGE, активируя внутриклеточные сигнальные пути, включая пути NF-κB и MAPK, которые способствуют воспалению и выработке АФК [Tóbon-Velasco J. C. et al., 2014]. Основным патофизиологическим механизмом повреждения ДНК сперматозоидов при варикоцеле является оксидативный стресс [Abbasi M. et al., 2011]. Выявлена взаимосвязь между S100A12 и мужским бесплодием у пациентов с варикоцеле. Результаты показали, что уровни S100A12 в семенной плазме у муж-

чин с варикоцеле были значительно выше, чем у здоровых людей в контрольной группе, и нарушали подвижность сперматозоидов [Bagheri V. et al., 2016]. Учитывая взаимосвязь между S100A12, RAGE и образованием АФК, можно с высокой долей вероятности предположить, что активация оси S100A12/RAGE может вызывать увеличение АФК, способствуя развитию мужского бесплодия (см. рис. 6). Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять глубинное влияние возраста на мужскую репродуктивную систему.

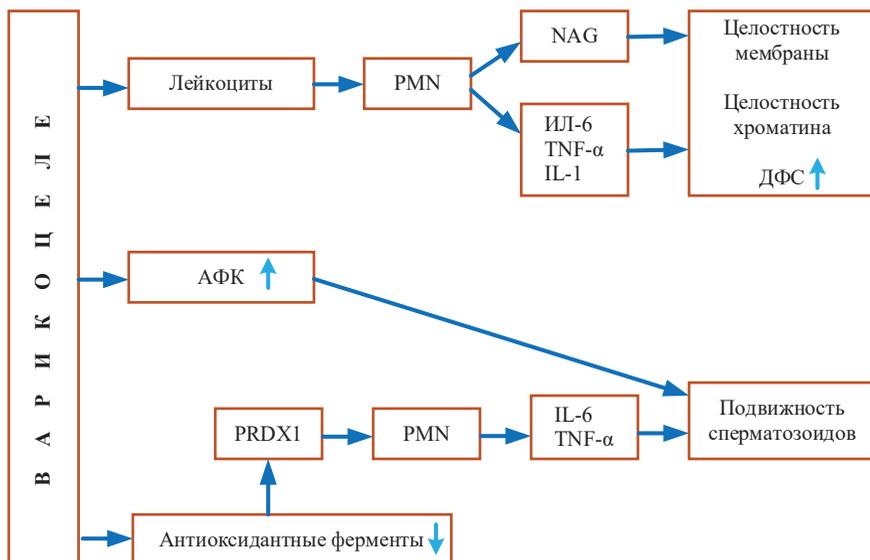


Рис. 7. Влияние варикоцеле на воспаление и окислительный стресс в яичках.

Условные обозначения:

PRDX1 — пероксиредоксин 1; NAG — нейтральная α-глюкозидаза;

PMN — полиморфноядерные лейкоциты; АФК — активные формы кислорода;

TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-1 — интерлейкин-1; ИЛ-6 — интерлейкин-6

**Взаимосвязь между воспалением и ОС.** Некоторые авторы предполагают, что варикоцеле вызывает тепловой стресс, приводящий к ОС, который приводит к повреждению клеток и местному и/или системному воспалению [Moretti E. et al., 2009; Agarwal A. et al., 2009]. Избыточная выработка АФК в результате ОС может повреждать соматические клетки яичек, половые клетки и сперматозоиды в результате денатурации липидов, РНК, ДНК и белков [Razi M. et al., 2012; Mazhari S. et al., 2018]. Высокий уровень повреждения клеток, вызванный АФК, привел к воспалению у крыс с варикоцеле

[Mazhari S. et al., 2018; Rashtbari H. et al., 2018]. Кроме того, ИЛ-6 увеличивает выработку АФК в яичках и снижает общую антиоксидантную способность [Nallella K. P. et al., 2004], а АФК модулирует выработку цитокинов у крыс [Chen C. Y. et al., 1998]. М. К. Panner Selvam и соавт. (2019) продемонстрировали повышенную экспрессию пероксиредоксина 1 (PRDX1) у пациентов с ДВ. PRDX1 является белком, реагирующим на АФК, что позволяет предположить, что ОС может инициировать избыточную экспрессию белка PRDX1 в сперме [Panner Selvam M. K. et al., 2019; Intasqui P. et al., 2015]. PRDX1 также связан с секрецией TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 макрофагами и дендритными клетками, что демонстрирует ключевую роль PRDX1 в цитокиновом шторме в сперме, вызванном варикоцеле (см. рис. 7) [Macleod J., 1971].

**Роль восстановительного стресса при варикоцеле.** У пациентов с варикоцеле наблюдается как окислительный, так и восстановительный стресс (BC). В исследовании N. Swain и соавт. (2020), посвященном образцам спермы пациентов с варикоцеле, сообщалось, что неправильное окисление восстановительных дыхательных эквивалентов, таких как NADH, гидрохинон, убихинон и дыхательные цитохромы, может вызвать повышение давления электронов в митохондриях, что приводит к утечке электронов через комплексы I и III из-за окислительного фосфорилирования и дисфункции проводящих путей. Таким образом, высокая выработка АФК и ОС в сперматозоидах пациентов с варикоцеле могут быть объяснены хроническим восстановительным стрессом, за которым следует подавление окислительного фосфорилирования в митохондриях. Расширенное венозное сплетение и нарушение оттока крови из яичка приводят к снижению поступления кислорода и последующей гипоксии яичек. При гипоксии активируется передача сигналов HIF-1 $\alpha$ , что приводит к повышению уровня внутриклеточного цистеина и снижению синтеза глутатиона, усиливая восстановительные процессы [Swain N. et al., 2020; Lu H. et al., 2015; Stegen S. et al., 2016; Xiao W. et al., 2020]. Хронический BC также может вызывать ОС, который стимулирует BC посредством регуляции обратной связи. Когда во время BC количество акцепторов электронов значительно снижается, некоторые окислительно-восстановительные белки могут переносить электроны на O<sub>2</sub>, увеличивая выработку АФК [Korge P. et al., 2015]. Таким образом, это «палка о двух концах». Избыточные восстановительные эквиваленты препятствуют реакциям роста клеток, снижают функцию митохондрий, влияют на образование дисульфидных связей в белках и снижают клеточный метаболизм [Pérez-Torres I. et al., 2017].

**Лечение варикоцеле для устранения воспаления и ОС.** Поскольку известно, что ОС играет центральную роль в патофизиологии бесплодия, вы-

званного варикоцеле, существует значительный интерес к изучению эффективности антиоксидантной терапии. Крупное когортное исследование бесплодных мужчин с варикоцеле выявило повышение концентрации сперматозоидов у мужчин, получавших комбинацию антиоксидантов (цитрат кломифена, витамины А и Е, селен, L-карнитин, пентоксифиллин и антиоксиданты) в течение 3–6 месяцев [Gamidov C. I. et al., 2012]. Кроме того, спонтанное зачатие произошло у 47,1 % мужчин после микрохирургической ВЭ, у 21,5 % — после медикаментозной стимуляции и только у 3,6 % из тех, кто не получал лечения [Gamidov C. I. et al., 2012]. Другие данные также свидетельствуют, что антиоксиданты могут улучшать другие молекулярные параметры, такие как целостность ДНК и хроматина, а также перекисное окисление липидов [Gual-Frau J. et al., 2015; Hassani-Bafrani H. et al., 2019]. Антиоксиданты также были использованы в качестве вспомогательной терапии. Несколько рандомизированных исследований показали, что антиоксидантная терапия после ВЭ или эмболизации связана с улучшением биомаркеров ОС и параметров сперматозоидов, таких как концентрация, подвижность и морфология [Azizollahi G. et al., 2013; Paradiso Galatioto G. et al., 2008]. Однако улучшение клинических исходов при применении антиоксидантной адьювантной терапии остается неясным.

Противовоспалительное лечение аналогичным образом показало хорошую эффективность. Лечение дексаметазоном уменьшает воспаление в тканях яичек, вызванное варикоцеле, что свидетельствует об эффективности противовоспалительной терапии. Терапия декстрозой может подавлять атрофию яичек, снижать уровень NO в яичках, уменьшать повреждение РНК в семенных канальцах и количество атрофированных клеток Лейдига у крыс с варикоцеле [Khosravianian N. et al., 2014]. Кроме того, S. Mazhari и соавт. (2018) использовали *целекоксиб* (нестероидное противовоспалительное средство) для защиты яичек от варикоцеле-индуцированных эффектов у крыс. Лечение целекоксибом предотвращало атрофию яичек. Результаты показали снижение количества PMN, мононуклеарных иммунных клеток, апоптотических клеток на мм<sup>2</sup> ткани яичек, коэффициента повреждения, отрицательного индекса дифференцировки канальцев и сперматогенного индекса. Кроме того, уровни мРНК циклооксигеназы-2 и белка, а также уровни мРНК индуцируемой синтазы оксида азота в ткани яичек животных, получавших *целекоксиб*, были ниже, чем у крыс с варикоцеле, не получавших лечения. Лечение *целекоксибом* не только ОС за счет увеличения общего антиоксидантного потенциала, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и молекул тиола, а также снижения уровня малонового диальдегида в ткани яичек [Mazhari S. et al., 2018].

Кроме того, прием ресвератрола как противовоспалительного и антиоксидантного средства в течение 30 дней приводил к снижению уровня пиринового домена, подобного домену олигомеризации нуклеотидов, содержащему пириноподобный домен 3 (NLRP3), ассоциированный с апоптозом спекоподобный белок (ASC); причем экспрессия мРНК каспазы-1 в яичках зависит от дозы [Најіrouр E. et al., 2018].

Известно, что хирургическое лечение варикоцеле уменьшает воспаление и ОС. Эти результаты также свидетельствуют, что антиоксидантные и противовоспалительные терапевтические средства могут быть эффективны при одновременном лечении воспаления и окислительного стресса, тем самым снижая негативное воздействие на параметры сперматозоидов и потенциал фертильности.

**Аутоиммунитет.** У крыс с индуцированным варикоцеле повышение уровня мРНК провоспалительных цитокинов Tnfa, Cd45, Cd3g и Cd3d может вызывать изменения в проницаемости ГТБ и иммунологических барьеров, характерных для нормальных яичек [Oh et al., 2016]. Кроме того, снижение экспрессии белков Е-кадгерина и альфа-катенина в клетках Сертоли у мужчин с варикоцеле свидетельствует о нарушении ГТБ [Koksal et al., 2007]. Иммунологический ответ, вызванный варикоцеле, на антиген сперматозоида может предвещать возможность оплодотворения.

**Генетический вклад в патофизиологию варикоцеле.** Соматические хромосомные нарушения, включая микроделецию в Y-хромосоме, мейотические изменения в сперматозоидах, изменения экспрессии генов, полиморфизмы генов и изменения в митохондриальной ДНК сперматозоидов (см. рис. 4, табл. 2), как сообщается, связаны с варикоцеле [Santana et al., 2017].

Таблица 2

### Генетический вклад в патофизиологию варикоцеле

Генетические изменения	Генетические аномалии, ассоциированные с наличием варикоцеле
Соматические хромосомные изменения	Инверсия, транслокация, делеция и инсерция
	Микроделеции в Y-хромосоме, в том числе в факторах азооспермии (AZFa, AZFb и AZFc)
Хромосомные изменения в сперматозоидах	Аномальный мейоз и диплоидия половых хромосом
Экспрессия генов (↓ в защитных генах и ↑ в генах, вызывающих апоптоз)	↓ Белки теплового шока (HSPs): ↓ защита от ОС. ↓ Металлопротеин-1М (MT1M): ↓ защита от ОС. ↓ Белок 2 (BCL2), подавляющий апоптоз; но ↑ BCL2-ассоциированный белок X (BAX), который индуцирует апоптоз.

Генетические изменения	Генетические аномалии, ассоциированные с наличием варикоцеле
	Pleckstrin homology-like domain family A member 1 (PHLDA1): медиатор апоптоза ↑. Протамин-2 (PRM2): связан с конденсацией ДНК ↓. Калицин (CCIN): сохраняет целостность ядер сперматозоидов ↓
Полиморфизмы генов	↑ восприимчивость к АФК ↑ ОС. Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз (GSTs). Полиморфизм генов синтазы оксида азота
Изменения в митохондриальной ДНК сперматозоидов	Удаления и полиморфизмы в митохондриальной ДНК сперматозоидов

**Соматические хромосомные нарушения и мейотические изменения сперматозоидов.** Современные данные уточняют, что хромосомные аномалии и микроделеции в Y-хромосоме могут быть ответственны за тяжелое поражение яичек, наблюдаемое у некоторых пациентов с варикоцеле [Rao et al., 2004; Dai et al., 2015]. Однако хорошо известно, что делеции, затрагивающие область AZFb, несовместимы с производством спермы. Хотя иногда у таких пациентов с делециями были обнаружены единичные сперматозоиды в яичках [Stouffs et al., 2017], что подчеркивает необходимость дальнейшего исследования генетических дефектов. Кроме того, точная диагностика генетических нарушений, вызванных варикоцеле, может дать прогнозы и корректировать лечение. В отличие от мейотических аномалий в сперматозоидах, соматические генетические аномалии, связанные с варикоцеле, не могут быть исправлены с помощью ВЭ [Vaccetti et al., 2006].

**Изменения в экспрессии генов.** У пациентов с варикоцеле сниженная экспрессия БТШ и повышенная экспрессия генов и белков медиаторов апоптоза приводят к поражению сперматозоидов, которые могут подвергнуться апоптозу [Oliveira et al., 2012; Almeida et al., 2013; Ji et al., 2014]. Было замечено, что увеличение экспрессии различных защитных генов происходит после устранения варикоцеле [Oliveira et al., 2012].

**Полиморфизмы генов.** В ряде исследований было показано, что полиморфизмы генов у пациентов с варикоцеле могут приводить к повышенной восприимчивости к АФК и негативно влиять на результат ВЭ [Wu et al., 2009; Tang et al., 2012; Kahraman et al., 2016].

**Изменения в митохондриальной ДНК сперматозоидов.** Было установлено, что делеции и полиморфизмы в митохондриальной ДНК сперматозоидов могут вызывать снижение подвижности и субфертильности сперматозоидов [May-Panloup et al., 2003; Gashti et al., 2014]. У пациентов с варикоцеле

по-прежнему необходимо применение надлежащих диагностических мер для выявления генетических нарушений, поскольку это может предсказать прогноз и изменить используемые методы лечения.

**Уникальные дифференциально экспрессируемые белки у пациентов с ДВ.** В то время как одностороннее левое варикоцеле обычно диагностируется у субфебрильных мужчин, венографические признаки двустороннего аномального венозного рефлюкса были обнаружены у 84–86 % мужчин с варикоцеле [Gat et al., 2005]. Функциональное протеомное профилирование может дать представление о патофизиологическом механизме двустороннего варикоцеле-ассоциированного мужского бесплодия [Agarwal et al., 2016]. В сперматозоидах пациентов с ДВ, по сравнению с фертильными мужчинами, были выявлены дифференциально экспрессированные белки (ДЭБ). Протеомический анализ выявил 73 ДЭБ, из которых семь белков были уникальны для пациентов с двусторонним варикоцеле, а восемь — для фертильных мужчин; остальные 58 белков были выражены по-разному; некоторые из 58 ДЭБ были сверхэкспрессированы, а другие — недоэкспрессированы у пациентов с ДВ по сравнению с фертильными мужчинами. Было показано, что 7 ДЭБ связаны с метаболическими процессами, стрессовыми реакциями, активностью оксидоредуктаз, регуляцией ферментов и процессами иммунной системы. Еще 7 ДЭБ вовлечены в функции сперматозоидов, такие как капацитация, подвижность и связывание сперматозоида с зоной [Agarwal et al., 2016]. Необходимо приложить усилия, чтобы четко обозначить роль ДЭБ в двустороннем варикоцеле-ассоциированном бесплодии у мужчин.

**Закключение.** Таким образом, общий взгляд на патофизиологию варикоцеле позволит лучше понять этот процесс и предложить идеи, которые могут направить будущие исследования.

За последнее десятилетие стало очевидно, что тепловой стресс, рефлюкс метаболитов, гипоксия, воспаление и ОС могут быть сопутствующими факторами мужского бесплодия по различным причинам. В частности, при варикоцеле различные патофизиологические механизмы могут объяснить, почему некоторые мужчины бесплодны. Однако остается неизвестным, почему некоторые мужчины сохраняют фертильность несмотря на наличие варикоцеле высокой степени выраженности.

Множественные данные свидетельствуют, что воспаление и ОС негативно влияют на параметры спермы, сперматогенез и функцию яичек и придатков яичка, хотя этиология бесплодия, вызванного варикоцеле, может быть многофакторной. Хорошо известно, что мужчины с варикоцеле подвержены воспалительному и окислительному стрессу, но точный вклад этих факторов в бесплодие до конца не изучен.

Варикоцелэктомия остается методом первой линии лечения бесплодных мужчин с клинически выраженном варикоцеле и аномальными параметрами спермы. Но остается открытым вопрос лечения воспаления и ОС, связанных с варикоцеле. Если есть эффективное лечение, улучшит ли оно качество спермы у этих мужчин? Однозначно можно утверждать, что, учитывая воспаление и ОС, нужно проводить дальнейшие исследования причин бесплодия, вызванного варикоцеле, которые могут выявить приемлемые варианты лечения. Предстоит еще многое узнать о влиянии воспаления и окислительного стресса на сперматогенез и механизмы, приводящие к бесплодию.

Клиническое применение новых диагностических методов может обеспечить точную патофизиологическую диагностику варикоцеле и целенаправленную специфическую терапию. У пациентов с варикоцеле исследования метаболических биомаркеров, таких как АФК/ОС, и стандартизация тестов ФДС могут дополнить существующие диагностические меры. Кроме того, возможно, удастся определить маркерные белки, такие как БТШ и ДЭБ. По-прежнему необходима точная диагностика генетических аномалий, которая может помочь в прогнозировании и назначении правильного лечения. Современные научные данные указывают на потенциальные специфические методы лечения, направленные на устранение повреждения яичек у крыс/мышей, вызванного варикоцеле. Например, VEGF и PDRN перспективны для противодействия стазу, вызванному варикоцеле, амелиоритмическому тепловому стрессу, и снижения апоптоза. Кроме того, природный антиоксидант апигенин может быть полезным подавителем дегенеративных эффектов гипертермии яичек, а анакинра — мишенью для повышенной продукции нейтрофилов. В будущем, возможно, удастся разработать новые методы лечения и провести соответствующий отбор пациентов, которым они могут помочь.

## **ГЛАВА 4. КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ВАРИКОЦЕЛЕ**

### **4.1. Классификация варикоцеле**

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе встречается множество разных классификации варикоцеле. Это связано с отсутствием однозначной корреляции между выраженностью варикоцеле и степенью ухудшения качества спермы, улучшением или отсутствием изменения качество спермы у некоторых пациентов из-за других сопутствующих нарушений, отсутствием оценки успешности коррекции варикоцеле у большинства исследований, сильной зависимостью окончательного исхода родов от женского фактора бесплодия, а также использованием в большинстве исследований клинической, а не ультразвуковой классификации варикоцеле, что точность в постановке диагноза не может быть объективным.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует следующую классификацию варикоцеле [ВОЗ, 2000], предложенную L. Dubin и R. D. Amelar (1970).

Субклиническая форма: расширение вен семенного канатика не визуализируется и не пальпируется ни в покое, ни при напряжении мышц передней брюшной стенки (проба Вальсальвы), но может быть зарегистрировано с помощью специальных инструментальных методов (УЗИ-доплерография).

Степень 1: расширение вен пальпируется во время пробы Вальсальвы.

Степень 2: расширение вен пальпируется в покое в вертикальном положении тела.

Степень 3: расширенные вены видны в мошонке и пальпируются в состоянии покоя в вертикальном положении тела.

Для выбора метода оперативного лечения варикоцеле важна классификация по гемодинамическим типам венозного рефлюкса [Coolsaet B. L., 1980]:

- I тип: реносперматический рефлюкс;
- II тип: илеосперматический рефлюкс;
- III тип: смешанный рефлюкс.

Однако указанная классификация широкого распространения пока не получила.

### **4.2. Клиническая картина и осложнения варикоцеле**

Клиническая картина варикоцеле варьирует от бессимптомного до разнообразных проявлений типа дискомфорта, боли, отека мошонки, чувства тяжести в мошонке или паховой области, которое усиливается при длительном

стоянии или физической нагрузке. Исследование варикоцеле должно проводиться в положении лежа и стоя с применением пробы Вальсальвы. Выраженное варикоцеле пальпируются в заднебоковой части яичка в виде массы извилистых вен, иногда нежных, которые могут ощущаться как «мешок с червями». Как правило, в положении лежа вены спадают и расширяются при выполнении пробы Вальсальвы.

Если варикоцеле лежа не спадается, то вполне вероятно реактивное или вторичное и мы должны исключить наличие забрюшинных поражений.

Клиническая картина может включать следующие симптомы:

- увеличение в размерах мошонки вследствие расширения вен;
- дискомфорт и боли в области мошонки;
- гипотрофия яичка на стороне поражения;
- гипогонадизм;
- бесплодие в браке;
- бессимптомное течение (чаще всего варикоцеле, выявляемое при профилактических медицинских осмотрах);
- спонтанный разрыв вен семенного канатика.

**Увеличение размеров мошонки** наблюдается при III стадии варикоцеле, которую описывают как «клубок червей».

**Боль.** От 2 до 10 % мужчин с варикоцеле жалуются на боль, которая обычно описывается как тупая, ноющая или пульсирующая в яичке, мошонке или паху; редко она может быть острой, резкой или колющей [Paick S., Choi W. S., 2019]. Вероятные механизмы боли включают сдавление окружающих нервных волокон расширенным венозным комплексом, повышенную температуру яичек, повышенное венозное давление, гипоксию, окислительный стресс, гормональный дисбаланс и рефлюкс токсичных метаболитов надпочечникового или почечного происхождения. Лечение боли в яичках, связанной с варикоцеле, начинается с консервативного, нехирургического подхода и периода наблюдения [Paick S., Choi W. S., 2019]. Разрешение боли после ВЭ происходит у 48–90 % пациентов [Baek S. R. et al., 2019].

**Гипотрофия яичка.** Подростковое варикоцеле может быть связано с ипсилатеральной гипотрофией яичек и опасениями по поводу будущего бесплодия. Разница в размерах яичек более 15–20 % между левым и правым яичками является показанием к лечению [Diamond D. A. et al., 2007], чтобы обеспечить догоняющий рост в надежде предотвратить будущее снижение фертильности [Garcia-Roig, M. L., Kirsch, A. J., 2015]. Коррекция варикоцеле, по данным метаанализа, увеличивало объем яичек (средняя разница 1,52 мл, 95 %, ДИ 0,73–2,31) и увеличило общую концентрацию сперматозоидов (средняя разница 25,54, 95 %, ДИ 12,84–38,25) по сравнению с наблюдением

[Silay M. S. et al., 2019]. Хотя лечение варикоцеле у подростков может быть эффективным, существует значительный риск избыточного лечения, поскольку у большинства мальчиков с варикоцеле не будет проблем с фертильностью в дальнейшей жизни [Hui Ding I. et al., 2012].

**Гипогонадизм.** Точная патофизиология негативных эффектов варикоцеле на функцию клеток Лейдига не до конца изучена, тем не менее большинство исследований описывали корреляцию между наличием варикоцеле и низким уровнем тестостерона: метаанализ показал, что существует значимая связь между варикоцеле и гипогонадизмом (ОР = 3,27; 95 % ДИ: 1,23–8,68) [Gonzalez-Daza S. J. et al., 2024]. По данным другого метаанализа, ВЭ существенно повышает и восстанавливает до нормы уровни общего тестостерона и ЛГ в сыворотке [Cannarella R. et al., 2024].

**Бесплодие в браке.** Варикоцеле исторически считается самой частой устранимой причиной мужского бесплодия [ВОЗ, 2000]. Описан комплекс генетических и эпигенетических факторов, повышающих риск развития бесплодия при варикоцеле [Crafa A. et al., 2024]. В целом, у взрослых мужчин с аномальными результатами анализа спермы, включая необструктивную азооспермию, хирургическое лечение клинически выраженного варикоцеле может улучшить показатели наступления беременности за счет увеличения концентрации, подвижности, уменьшения доли сперматозоидов с фрагментацией ДНК [Fallara G. et al., 2023; Agarwal A. et al., 2023]. По данным недавнего метаанализа, ВЭ может повысить частоту наступления беременности от бесплодных мужчин с изолированной тератозооспермией, хотя этот вывод, по мнению авторов, требует дополнительных доказательств [Dursun M. et al., 2024]. Варикоцелэктомия оказывает положительное влияние на беременность и показатели живорождения после ИКСИ [Palani S. et al., 2024]. При субклинических формах варикоцеле операция не приводит к значимым изменениям качества эякулята и восстановлению фертильности [Kim, H. J., et al. 2016]. Кохрейновский обзор [Persad E. et al., 2021] показал, что коррекция варикоцеле увеличивает вероятность беременности по сравнению с отсрочкой лечения или отсутствием лечения с 21 до 22–48 % (ОШ = 1,55, 95 % ДИ: 1,1–2,3; 13 РКИ, N = 1193, доказательства низкой определенности), но различия по родам несущественны.

В то же время признается, что точная связь между снижением мужской фертильности и варикоцеле не доказана [EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health, 2024]: от 2/3 до 3/4 мужчин с варикоцеле фертильны [Saypol D. C., 1981; Evers J. L. H., Collins, J. A., 2003; Esteves S. C., 2012; Wein A. J. et al., 2012]. Взаимосвязь между степенью варикоцеле и лабораторными показателями эякулята (концентрация, подвижность, фрагментация

ДНК) статистически значимая, но очень слабая [Божедомов В. А. и соавт, 2021].

Консервативная терапия нарушений качества спермы у пациентов с варикоцеле из бесплодных пар, по данным метаанализов, показала значимые положительные результаты [Ioannidou P.G. et al., 2022; Sharma S. et al., 2023]. Однако в указанных работах на пациентах показано, что антиоксидантная терапия улучшает объем семенной жидкости, концентрацию сперматозоидов, общую и прогрессивную подвижность, и эти изменения менее выражены, чем после ВЭ, а также нет указания на наступления беременности бесплодных пар. Кроме того, исследование В. Н. Крупина и соавт. (2020) показало, что прогрессивное ухудшение показателей спермограммы у больных варикоцеле без операции на протяжении более 5 лет отмечено у только 10,6 % человек, в то время как в группе оперированных эти нарушения выявлены у 23,9 % пациентов. Кроме того, у неоперированных пациентов отмечена более высокая частота рождения детей за весь период наблюдения по сравнению с пациентами группы оперированных больных (68,8 %) против 28,6 %. В этой работе при тщательном анализе есть спорные моменты, тем не менее это нужно учитывать при лечении пациентов варикоцеле. На фоне многочисленных рандомизированных работ и метаанализов об эффективности оперативной коррекции варикоцеле в плане улучшения параметров сперматогенеза и наступления беременности указанные выше единичные работы настораживают и подчеркивают необходимость дальнейших исследований.

В связи с этим вопрос о том, кого и когда следует оперировать, остается открытым до получения результатов новых сравнительных рандомизированных клинических исследований с учетом показателей живорождения, неблагоприятных событий и качества жизни [Божедомов В. А. и др., 2024].

**Бессимптомное течение** варикоцеле наблюдается в большинстве случаев: боль отсутствует более чем в 90 % случаев [Owen R. C. et al., 2017], до  $\frac{3}{4}$  мужчин с клиническим варикоцеле фертильны [Evers J. L. H., Collins J. A., 2003; Esteves S. C., 2012; Wein A. J. et al., 2012].

**Спонтанный разрыв вен семенного канатика** является грозным и редким осложнением варикоцеле и в этой связи хотелось остановиться на нем более подробно. Основным провоцирующим фактором в большинстве случаев является внезапное повышение внутрибрюшного давления, приводящее к повышению венозного давления, что может привести к разрыву расширенных вен гроздевидного сплетения. При разрыве семенных вен не существуют характерные клинические симптомы, и они могут быть схожи с симптомами перекрута яичка, перекрута придатка яичка, ущемленной паховой грыжи, фуникулита, эпидидимоорхита или злокачественной опухоли. Чаще всего такие

больные подвергаются диагностической ревизии из-за неопределенности, которая иногда заканчивается ненужной орхиэктомией. В литературе описаны более 40 случаев разрыва вен семенного канатика у больных варикоцеле [Reesink D. J. et al., 2019]. В зависимости от причины возникновения различают три основные группы, т. е. идиопатические, спонтанные гематомы [Кадыров З. А. и др., 2006; Akay S. et al., 2015; Aliabadi H. et al., 1987; Bowman J. R. et al., 1998; Chin W. N. et al., 2009; Demir Ö. et al., 2010; Gordon J. N. et al., 1993; Kobayashi S. et al., 2006; Lindhorst E. et al., 2000; Matsui Y. et al., 2004; Miyoshi N. et al., 1980; Nishiyama Y. et al., 2005; Pepe P. et al., 2015; Ragozzino M. W., 1993; Rolnick D., 1965; Takezawa K. et al., 2011; Vandana G. et al., 2016; Kampel L. et al., 2015; Mirilas P. et al., 2010; Arif C. et al., 2018], (прямые) травматические [Кадыров З. А. и соавт., 2006; Redman J. F. et al., 1976; Shamsa A., 2000; Takasu A. et al., 2005; Teale T. P., 1843; Altarac S. et al., 1993; Kumar S. et al., 1981], в результате нарушения свертываемости крови [Crosse J. E. et al., 1976; Eyal I. et al., 1989; Handmaker H. et al., 1969; McKenney M. G. et al., 1996], а также неизвестной причины случаях [Reesink D. J. et al., 2019].

Считается, что идиопатические спонтанные гематомы являются результатом внезапного повышения внутрибрюшного давления, передающегося на варикоцеле. Вопрос о том, может ли травма живота привести к повышению внутрибрюшного давления, в результате чего варикоцеле разрывается, остается спорным [Gordon J. N. et al., 1993]. Исследование А. Shafik и соавт. (1980) показало, что у пациентов с левосторонним варикоцеле повышается венозное давление во время пробы Вальсальвы [Shafik A. et al., 1980]. Источником кровотечения могут быть различные структуры (например, вены сплетения, одиночная варикозная вена или ложная аневризма семенной артерии). Однако в большинстве случаев источник кровотечения при хирургическом вмешательстве определить не удастся [Lindhorst E. et al., 2000].

По данным мировой литературы, средний возраст пациентов на момент обращения составлял ( $31 \pm 18$ ) лет, при этом подавляющее большинство пациентов были мужчинами в возрасте от 20 до 35 лет. Это затрудняет дифференциальную диагностику между возможным перекрутом яичка и злокачественной опухолью, поскольку оба заболевания чаще всего встречаются у мужчин в возрасте от 15 до 35 лет [Reesink D. J. et al., 2019; Siegel R. L. et al., 2017]. Точная дифференциальная диагностика, возможно, будет проще, если собрать анамнез пациента, уделяя особое внимание возможным провоцирующим факторам. Все предшествующие спонтанной мошоночной гематоме события, описанные в литературе, можно свести к повышению внутрибрюшного давления. В доступной литературе описываются различные факторы, предшествующие

спонтанной гематоме мошонки, такие как натуживание во время дефекации [Aliabadi H. et al., 1987; Demir Ö. et al., 2010; Kobayashi S. et al., 2006; Matsui Y. et al., 2004], половой акт [Nishiyama Y. et al., 2005], тупая травма живота [Bowman J. R. et al., 1998; Gordon J. N. et al., 1993; Pepe P. et al., 2015], поднятие тяжести [Кадыров З. А. и др., 2006; Chin W. N. et al., 2009], растяжение в тесных брюках [Ragozzino M. W., 1993] или после тренировки на центрифуге для пилотов-истребителей [Kampel L. et al., 2015]. У одного пациента спонтанная гематома возникла после игры на саксофоне [Lindhorst E. et al., 2000]. Одного пациента после операции по коррекции паховой грыжи в возрасте 18 лет врачи запретили играть в футбол. Несмотря на то что он строго следовал этому совету 35 лет спустя он не смог устоять перед желанием поиграть. Через час он обратился в отделение неотложной помощи. При обнаружении неизвестного отека в мошонке врачи должны спросить пациента, не предшествовали ли его какие-либо действия, повышающие внутрибрюшное давление, или какие-либо физические нагрузки.

Сообщается, что у пациентов со спонтанным разрывом варикоцеле наблюдаются острые боли (83 %) и острый (паховый) отек мошонки (100 %), которые также бывает трудно отличить от перекрута яичка, перекрута придатка яичка, ущемленной паховой грыжей, фуникулитом или злокачественной опухоли. Важно отметить, что у пациентов с раком яичка обычно наблюдается безболезненная опухоль. Только у 10 % пациентов наблюдаются острые симптомы, такие как боль [Dogra V. S. et al., 2003], поэтому при наличии боли вероятность злокачественной опухоли снижается. Эххимоз иногда можно увидеть через несколько дней (33 %), но о нем редко сообщают. К сожалению, ни в одном из анализов о случаях не упоминается кремастерный рефлекс. За исключением трех случаев, все спонтанные гематомы (83 %) были обнаружены на левой стороне, что соответствует более высокой частоте левостороннего варикоцеле [Mehta A. L. et al., 1998; Gall H. et al., 1987].

Диагностировать причину острой боли и отека мошонки при разрыве вен при варикоцеле представляет трудности и требует дифференциального диагноза с перекрутом яичка, злокачественной опухоли, эпидидимоорхитом или (ущемленной) паховой грыжей [Кадыров З. А. и соавт., 2006; Chin W. N. et al., 2009; Pepe P. et al., 2015].

Для исключения любых нарушений свертываемости крови нужно провести анализы крови и коагулограмму. Иногда симптомы имитируют эпидидимоорхит из-за лейкоцитоза, что приведет к задержке лечения и ишемии из-за обструкции, некрозу яичка и в конечном итоге к орхиэктомии [Reesink D. J. et al., 2019].

УЗИ является методом визуализации выбора при обследовании пациентов с острой болью в мошонке [Dogra V. S. et al., 2004], особенно в тех случаях, когда важно **определить состояние** кровотока в яичках. В отличие от перекрута яичка, при разрыве семенных вен кровотоки в яичке сохранены. Следует различать внутрияичковую и внеяичковую гематомы, поскольку внутрияичковые гематомы могут привести к инфекции или некрозу яичка у 40 % пациентов без обследования [Dogra V. S. et al., 2004]. Гематома на УЗИ выглядит как неоднородное, гипоехогенное, несосудистое образование, которое нужно дифференцировать со злокачественной опухолью. Для диагностики артериовенозных мальформаций можно использовать КТ брюшной полости или МРТ [Aliabadi H. et al., 1987; Lindhorst E. et al., 2000; Miyoshi N. et al., 1980; Rolnick D., 1965], чтобы исключить опухоль [Rolnick D., 1965].

Что касается определения тактики лечения этих пациентов из-за редкости заболевания, то описывают разные подходы, и стандартного подхода не существует. Хирургическую ревизию органов мошонки некоторые авторы проводят при неясном диагнозе или при невозможности исключить перекрут или ишемию яичка. При проведении операции рекомендуется использовать паховый доступ, особенно если есть подозрение на злокачественную опухоль, чтобы избежать повреждения образования. Дополнительными аргументами в пользу ревизии являются возможные ожидаемые осложнения в будущем, например ишемия яичка из-за сдавления гематомой семенного канатика [Pepe P. et al., 2015], возможное нагноение гематомы или отсутствие уменьшения гематомы в размерах. Некоторые авторы наряду с ревизией рекомендуют параллельно провести микроскопическую перевязку/эмболизацию варикоцеле [Demir Ö. et al., 2010; Kobayashi S. et al., 2006].

Анализ лечения 18 пациентов с разрывом семенных вен указывает на недостаток знаний об идиопатических спонтанных гематомах мошонки [Reesink D. J. et al., 2019]. Непосредственное исследование при поступлении было проведено у восьми пациентов (44 %). Причинами проведения непосредственного исследования были неясный диагноз [Aliabadi H. et al., 1987; Gordon J.N. et al., 1993; Miyoshi N. et al., 1980; Rolnick D., 1965; Vandana G. et al., 2016], подозрение на ущемленную паховую грыжу [Lindhorst E. et al., 2000] или сохраняющаяся боль [Pepe P. et al., 2015; Mirilas P. et al., 2010]. У двух пациентов было проведено отсроченное исследование из-за отсутствия улучшения симптомов или ишемии левого яичка [Akay S. et al., 2015; Chin W.N. et al., 2009]. У 25 % пациентов **ревизия органов мошонки привела** к орхиэктомии [Rolnick D., 1965; Vandana G. et al., 2016].

При наличии варикоцеле его обычно диагностируют с помощью визуализации или в процессе хирургического вмешательства после образования гематомы. Помимо анализа клинического случая, опубликованного Гордоном и соавт. в 1993 г. [Gordon J. N. et al., 1993], это единственный известный анализ о клиническом случае, в котором у пациента было неоперированное варикоцеле (убрать целиком). В восьми клинических случаях сообщалось о наличии варикоцеле после ЦДК или во время обследования. Неизвестно, уделялось ли особое внимание **о возможном наличии** варикоцеле во время УЗИ во всех случаях. Однако были случаи, когда при обследовании не было признаков варикоцеле [Bowman J. R. et al., 1998].

Некоторые авторы считают, что гематома мошонки ограничена и должна лечиться консервативно. Симптомы можно облегчить с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов и метода RICE (покой, лед, компрессия и приподнятое положение мошонки).

Описан случай безуспешного консервативного лечения с последующей ревизией гематомы через 3 месяца после с положительной динамикой, хотя гематома рассосалась полностью через 15 мес.

В наших двух наблюдениях больные доставлены скорой помощью (заболевание связывали с тяжелой физической нагрузкой) с подозрением на фунгикулит и ущемленную паховую грыжу, и сразу нами на основании анамнеза и УЗИ диагностирован разрыв вен семенного канатика с выраженным варикоцеле, и им выполнена при поступлении коррекция варикоцеле, и ближайшие сутки гематомы уменьшились; пациенты были выписаны на амбулаторное наблюдение [Кадыров и соавт., 2006].

Важно информировать пациента о возможном длительном полном рассасывании гематомы, чтобы избежать беспокойства и ненужного неоднократного исследования. Пациентам с клинически выраженным варикоцеле во избежание спонтанных разрывов следует избегать повышенного внутрибрюшного давления. Рецидивирующие гематомы никогда не описывались.

Таким образом, острая гематома мошонки, возникающая в результате спонтанного разрыва варикоцеле, — редкое явление. Литературные источники на клинических наблюдениях показывают, что клиническая картина часто симулирует схожую симптоматику с перекрутом яичка, перекрутом придатка яичка или злокачественной опухолью, что затрудняет дифференциальную диагностику. При этом важно: если перед появлением симптомов было повышенное внутрибрюшное давление или интенсивная физическая нагрузка, а гематома находится с левой стороны, то это следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с острой мошонкой. Цветное доплеровское ультразвуковое исследование является золотым стандартом для выявления других

причин острой боли в мошонке. Раннее хирургическое вмешательство оправдано при признаках ишемии из-за тромбоза, инфицировании гематомы или при неясном диагнозе (например, злокачественной опухоли). Однако врачам следует быть осторожными, поскольку почти в половине случаев проводилась оперативная ревизия органов мошонки, что привело к ненужной орхиэктомии у 25 % пациентов. В остальных случаях гематома проходит сама по себе, и рекомендуется консервативное лечение. Гематома может увеличиваться в размерах в течение 3 месяцев после происшествия, а для полного рассасывания гематомы может потребоваться до 15 месяцев. С другой стороны, выполнение коррекции варикоцеле в 1-е сутки может привести к быстрому выздоровлению.

### **4.3. Диагностика варикоцеле**

Оценка варикоцеле с помощью пробы Вальсальвы является простым неинвазивным тестом, однако при варикоцеле невыраженной степени имеются ограничения. Высокая частота как ложноположительных, так и ложноотрицательных диагнозов диктует врачам необходимость приобретения достаточного опыта работы с особенностями варикоза, прежде чем приступать к диагностике и постановке диагноза. Исследование варикоцеле затруднено при наличии сопутствующего гидроцеле, кремастерического рефлекса, низкой температуры смотрового кабинета, небольшого объема яичек, пахового ожирения и, самое главное, опыта врача. Часто встречаются как гипердиагностика, так и недооценка степени варикоцеле. Исчезновение варикоцеле в положении лежа зависит от первичности или вторичности этиологии. По этой причине рекомендуется, чтобы пациенты сначала обследовались в вертикальном положении, а затем лежа.

#### **4.3.1. Жалобы и анамнез**

При изучении жалоб необходимо выяснить следующие симптомы:

- дискомфорт и боли в области мошонки;
- гипотрофию яичка;
- асимметрию мошонки вследствие варикозных вен;
- связь с фертильностью;
- связь с болевым синдромом в поясничной области, с синдромом ХТБ;
- наличие артериальной гипертонии.

При изучении анамнеза собирается информация:

- длительность заболевания;
- продолжительность бесплодного брака при половой жизни без контрацепции;

- перенесенные ранее операции по поводу варикоцеле;
- наблюдение у специалистов по поводу болевого синдрома в поясничной области, синдрома ХТБ;
- наличие дисфункции венозной системы нижних конечностей [КР РОУ, 2025].

#### **4.3.2. Физикальное обследование**

Физикальное обследование позволяет определить выбор тактики и метод лечения.

При осмотре рекомендуется:

- осмотр и пальпация органов мошонки в вертикальном и горизонтальном положении пациента с применением пробы Вальсальвы;
- оценка наличия п/о рубцов;
- осмотр нижних конечностей.

Физикальный осмотр позволяет определить степень клинического варикоцеле, степень гипоплазии яичка, возможность определения оперативного доступа, перенесенные ранее операции, определить основную патологию, которая могла приводить к расширению вен семенного канатика. Осмотр и пальпацию мошонки пациента проводят в вертикальном положении тела при комфортной температуре. Оценивается диаметр вен семенного канатика в покое и при натуживании (проба Вальсальвы). Степень варикоцеле определяют в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2000).

Увеличение вен семенного канатика, пальпируемое в положении лежа на спине, свидетельствует о вторичном механизме развития варикоцеле (тромбозы, опухоли и др.).

#### **4.3.3. Лабораторные диагностические исследования**

Специальных методов лабораторной диагностики для выявления варикоцеле нет.

*Рекомендовано* лабораторное гормональное и спермиологическое обследование мужчин с варикоцеле, имеющих проблемы в сексуальной жизни и/или планирующих зачатие [Crafa A. et al., 2024].

Поскольку в некоторых случаях варикоцеле сопровождается дисфункцией яичек, при обнаружении пальпируемого (клинического) варикоцеле у взрослого мужчины, заинтересованного в полноценной половой жизни и/или планирующего зачатие, следует рекомендовать лабораторный анализ эякулята и анализы на гормоны ФСГ, ЛГ, тестостерон, эстрадиол, пролактин, ГСПГ. Желательно, чтобы исследование включало не только базовое исследование эякулята (объем,

концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов), но и функциональные тесты: оценку оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов [ВОЗ, 2021]. Хотя для подтверждения доказательств большого количества наблюдательных исследований по этой теме необходимы высококачественные исследования, пациенты с повышенным уровнем ФСГ и значительным снижением числа прогрессивно-подвижных сперматозоидов, по-видимому, наименее подходят для оперативного лечения [Crafa A. et al., 2024].

#### 4.3.4. Инструментальные диагностические исследования

Среди инструментальных методов диагностики варикоцеле УЗИ органов мошонки, несмотря на противоречивые международные рекомендации занимает особое место, широко применяется и позволяет получить дополнительную информацию для диагностики и прогнозирования результатов лечения.

Анатомически лозовидное сплетение представляет собой сложную сеть мелких вен. Диаметр вен обычно колеблется от 0,5 до 1,5 мм, а основная дренирующая вена достигает 2 мм в диаметре. Вены семенного канатика формально делятся на переднее и заднее сплетения: 1-я дренирует вены из яичка и придатка яичка и состоит из 4–9 вен, имеющих множественные анастомозы между собой и с кремастерными и деферентными венами (заднее сплетение). Заднее лозовидное сплетение включает в себя деферентные и кремастерные вены. Эти вены впадают, соответственно, во внутреннюю и наружную подвздошные вены. Роль заднего сплетения в патофизиологию варикоцеле минимальна, однако, поскольку переднее и заднее сплетения сильно взаимосвязаны, их вклад следует рассматривать как возможный фактор в оценке послеоперационного лечения после репарации варикоцеле.

С одной стороны, исследование варикоцеле должно проводиться в положении лежа и стоя с применением пробы Вальсальвы. С другой стороны, в литературе очень мало исследований относительно сравнительного анализа указанных положений.

Оценка варикоцеле с помощью пробы Вальсальвы является простым неинвазивным тестом, однако при варикоцеле невыраженной степени имеет ограничения. Высокая частота как ложноположительных, так и ложноотрицательных диагнозов диктует врачам необходимости приобретения достаточного опыта работы с особенностями варикоцеле, прежде чем приступать к диагностике и постановке диагноза. Исследование варикоцеле затруднено при наличии сопутствующего гидроцеле, кремастерического рефлекса, низкой температуры смотрового кабинета, небольшого объема яичек, пахового ожирения **и, самое главное, опыта врача**. Часто встречаются как гипердиагностика, так и недооценка степени варикоцеле.

Исчезновение варикоцеле в положении лежа зависит от первичности или вторичности этиологии. По этой причине рекомендуется, чтобы пациентов сначала обследовались в вертикальном положении, а затем лежа.

Рекомендации различных профессиональных ассоциаций по применению УЗИ у мужчин с варикоцеле существенно различаются. Эксперты ЕАУ считают, что цветная доплерография может подтвердить диагноз и предоставить дополнительную информацию о наличии венозного рефлюкса и диаметре вен для дифференциации рентгенологически значимого варикоцеле (варикоцеле с диаметром вены  $>3$  мм, как в вертикальном положении, так и во время пробы Вальсальвы, а также длительностью венозного рефлюкса  $>2$  с) [ЕАУ, 2024]. Наоборот, по мнению экспертов Американского общества репродуктивной медицины (АОРМ) и Американской ассоциации урологов (ААУ), рутинное использование УЗИ для исследования предполагаемого варикоцеле не рекомендуется, поскольку лечение непальпируемого варикоцеле не связано с улучшением параметров спермы и показателей фертильности; варикоцеле можно обнаружить с помощью ультразвука в случае наличия нескольких крупных вен диаметром более 3 мм и обратного тока крови при пробе Вальсальвы [Schlegel P. N., 2020]. Для подтверждения роли УЗИ в оценке пациентов с варикоцеле необходимы РКИ и крупные проспективные исследования [Crafa A. et al., 2024].

Ультразвуковая доплерография органов мошонки с оценкой кровотока по сосудам семенного канатика и паренхимы яичек, типа венозного рефлюкса и объема яичек полезна при обследовании мужчин с жалобами на тяжесть и боли в мошонке, пациентов из бесплодных пар и с клинико-лабораторными признаками гипогонадизма. Максимальный диаметр вены  $>3$  мм в вертикальном положении и во время приема Вальсальвы, а также венозный рефлюкс продолжительностью  $>2$  секунд свидетельствуют о наличии клинически значимого варикоцеле [Freeman S. et al., 2020].

Цветное доплеровское сканирование мошонки полезно для оценки венозного рефлюкса и диаметра, когда пальпация малоинформативна, и/или для выявления рецидива/персистирования после операции [Lotti F., et al., 2015]. Для определения типа венозного рефлюкса в клиностазе проводится поперечное и продольное ультразвуковое сканирование гроздевидных сплетений и измеряется исходный диаметр венозных структур. После этого выполняется пальцевая компрессия в средней части пахового канала и при УЗИ определяется диаметр вен в клино- и ортостазе. При I типе венозного рефлюкса во время пробы Flaty происходит сдавление венозных стволов в паховом канале и при УЗИ определяется равный диаметр вен в клиностазе и ортостазе. После прекращения компрессии диаметр вен увеличивается до начального в орто-

стазе, что говорит о реносперматическом рефлюксе. При II типе во время пальцевой пробы диаметр вен за 20–30 секунд постепенно увеличивается до исходного в ортостазе. С прекращением пальцевой компрессии показатели не изменяются, что указывает на наличие илеосперматического рефлюкса. Если при ультразвукографии на фоне компрессии диаметр вен в ортостазе увеличивается примерно на 20–30 % с дальнейшим повышением объема до начального, имеют смешанный венозный рефлюкс [Flaty G. et al., 1998]. Окончательные доказательства рефлюкса и венозного диаметра могут быть использованы при принятии решения о лечении. Пациентов с изолированным, клиническим варикоцеле справа и при резистентной форме (не ортостатической) следует дополнительно обследовать на предмет абдоминальной, забрюшинной и врожденной патологии и аномалий. Для определения объема яичка можно использовать формулу Ламберта ( $V = L \times W \times H \times 0,71$ ), поскольку результат хорошо коррелирует с функцией яичка у пациентов с бесплодием и/или варикоцеле [Sakamoto H., et al. 2007].

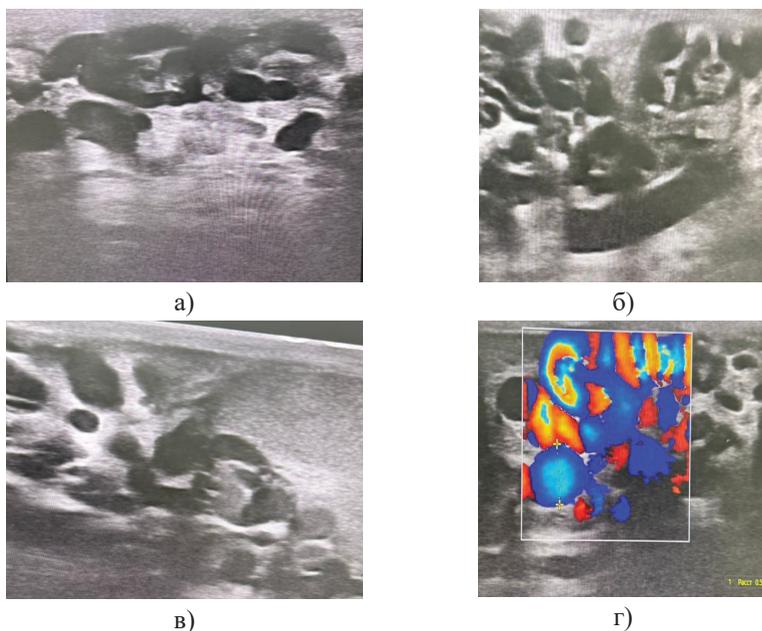


Рис. 8. Расширенные вены в виде множественных змеевидных трубчатых структур диаметром более 2,5 мм (а – в). ЦДК показывает ретроградный сброс крови по венам при пробе Вальсальвы (г)

При выполнении УЗИ врач должен ответить на следующие вопросы.

### **1. Есть ли дилатация вен лозовидного сплетения?**

Диаметр вен в норме до 2 мм. СВ — более 2 мм и обратного сброса при пробе Вальсальвы. Расширенные вены при варикоцеле выглядят как множественные, серповидные, трубчатые более 2,5 мм в диаметре (рис. 8). Вены напоминают гипозоногенные извилистые многокамерные образования вокруг яичка, чаще всего проксимальнее верхнего полюса яичка и придатка яичка или латеральнее его. При выраженном варикоцеле вены могут расширяться кзади и ниже яичка. Количество вен — множества. Расширенные вены в виде множественных змеевидных трубчатых структур диаметром более 2,5 мм (1–3). ЦДК показывает ретроградный сброс крови по венам при пробе Вальсальвы (4).

### **2. Какова протяженность расширенных вен ЛС?**

Расширенные вены обычно визуализируются в непосредственной близости от верхнего полюса яичка или придатка яичка (варикоцеле I–II степени), сбоку от яичка или сзади и ниже (варикоцеле II–III степени) (рис. 9). *Распространенность варикоза обычно коррелирует с размерами вен.*

Выраженное расширение вен. Вены окружают весь задний край яичка и его нижний полюс. В положении лежа на спине, в покое, есть патологический венозный отток, который уменьшается при пробе Вальсальвы (варикоцеле III степени).



а)



б)



в)

Рис. 9. Расширенные вены (а – в) обычно визуализируются в непосредственной близости от верхнего полюса яичка или придатка яичка (варикоцеле I–II степени), сбоку от яичка (варикоцеле II–III степени) или распространяющаяся сзади и ниже (степень III)

### 3. Есть ли ретроградный отток крови во время пробы Вальсальвы?

Пациента просят постепенное увеличивать брюшное давление.

Ретроградный рефлюкс в лозовидном сплетении в покое и во время Вальсальвы (между строк): все возможные варианты (рис. 10, 11):

- субклиническое (1);
- клиническое (2–5);
- норма ( $<2$  с);
- постоянный рефлюкс  $> 6$  с — это признак варикоцеле;
- интермиттирующий? (2–5 с).

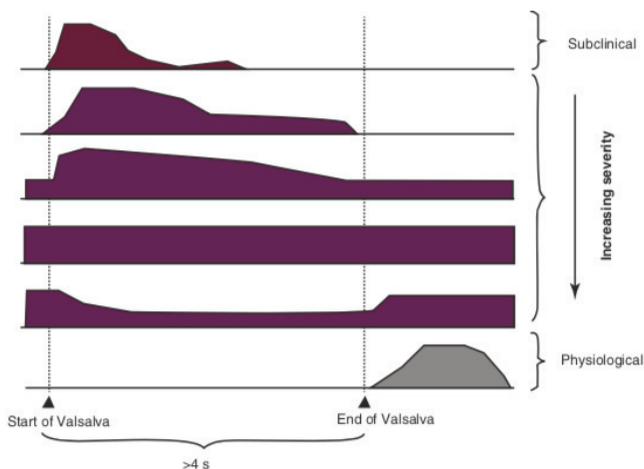


Рис. 10. Ретроградный рефлюкс в лозовидном сплетении в покое и во время пробы Вальсальвы (схема)

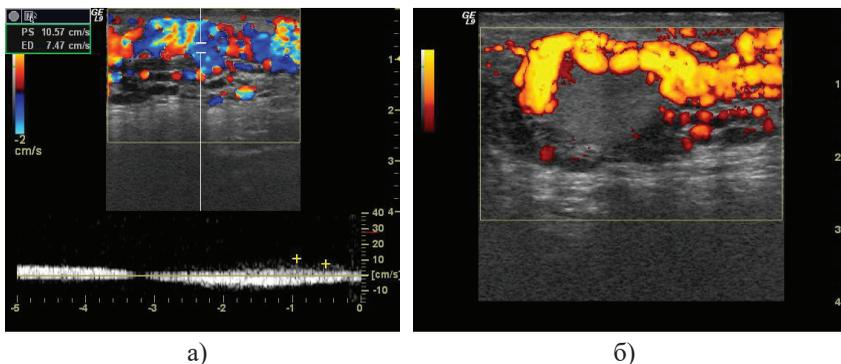


Рис. 11. Ретроградный рефлюкс в лозовидном сплетении во время пробы Вальсальвы в режиме ЦДК и энергетическом доплере

При постепенном натуживании повышается внутрибрюшное давление и при наличии варикоцеле в венах наблюдается прогрессивный и устойчивый ретроградный сброс крови (2). ИД показывает высокие скорости. Например, на рис. 11 у пациента варикоцеле III степени, характеризующееся спонтанным рефлюксом в покое (1), который увеличивается при пробе Вальсальвы (2–3); маргинальный рефлюкс при пробе Вальсальвы; начальный спектр «артефакт» из-за несоответствия сокращения мышц живота.

Иногда кровоток может быть обнаружен только в конце пробы Вальсальвы (1–3). Это происходит, когда пациент расслабляет диафрагму, и вследствие вторичного отрицательного давления в брюшной полости, происходит присасывание крови, заполняющей лозовидное сплетение. Это норма.

#### ***4. Есть ли рефлюкс в состоянии покоя?***

После обнаружения варикоцеле оценивают наличие спонтанного рефлюкса в положении стоя в покое и при натуживании (рис. 12).

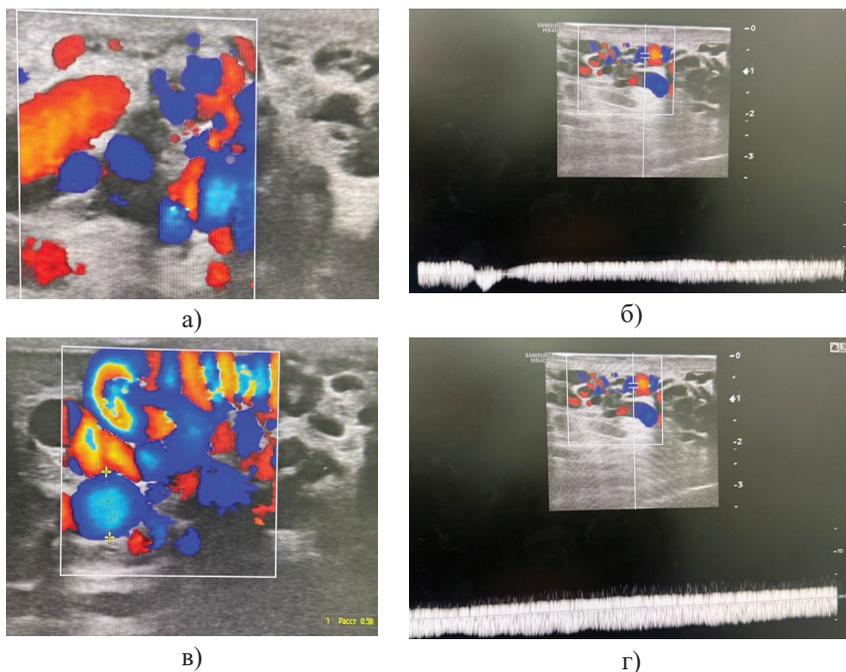


Рис. 12. Спонтанный ретроградный рефлюкс в положении стоя (а, б) и при пробе Вальсальвы (в, г)

### **5. Есть ли рефлюкс на уровне пахового канала?**

В случае левостороннего варикоцеле и при наличии рефлюкса в паховом сплетении его также необходимо оценить справа. Регистрация рефлюкса в правом паховом канале — единственный надежный способ подтвердить наличие правостороннего варикоцеле.

Выраженному варикоцеле слева может способствовать расширение вен справа по венозным коллатералям, и в таких случаях оперативное лечение требуется только слева. При истинном правосторонним (двустороннем) варикоцеле рефлюкс должен быть четко виден в правом паховом канале.

### **6. Как влияет на спонтанный рефлюкс проба Вальсальвы?**

При наличии спонтанного рефлюкса (в положении стоя) его скорость потока может увеличиваться, оставаться стабильной или уменьшаться при пробе Вальсальвы.

Эти три варианта рефлюкса (рис. 13), вероятно, отражают прогрессирующие стадии заболевания. При выраженном варикоцеле вены уже растянуты до максимума, полностью заполнены кровью и почти непосредственно связаны с брюшной венозной системой: в таких случаях диафрагмальное сокращение не оказывает дальнейшего влияния на величину (скорость) рефлюкса.

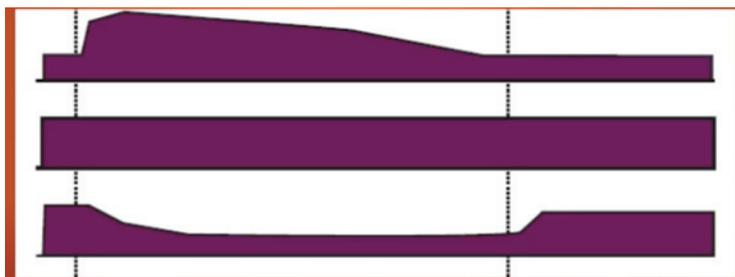


Рис. 13. Три варианта рефлюкса

У более молодых, худых людей сильное сокращение мышц живота и паховых мышц может привести к механическому закрытию пахового канала, что отражается в явном уменьшении рефлюкса.

### **7. Каково клиническое значение расширения вен без рефлюкса?**

Иногда у мужчин регистрируют увеличенное число расширенных вен, которые не изменяют свой калибр или не показывают какой-либо ретроградный отток при пробе Вальсальвы. Клиническое значение этого состояния остается неизвестным? Синдром Мея — Тернера, потери эластичности вен и др.?

### 8. Есть ли различие между передним и задним сплетениями?

Различие между передним или задним сплетениями у больных варикоцеле теоретически возможно путем идентификации семявыносящего протока и его артерии. Между этих сплетений существуют анастомозы. Роль этих сплетений в развитии варикоцеле не доказана, хотя не исключается как способствующий фактор.

**Интрастеникулярное варикоцеле (ИТВ)** — редкое состояние, характеризующееся расширением интрастеникулярных вен. Могут быть вовлечены как медиастинальные, так и субкапсулярные вены. Двустороннее ИТВ — редкость. Боль в яичках является наиболее распространенным клиническим проявлением ИТВ, хотя встречается бессимптомное течение и иногда случайная находка при обследовании больных с бесплодием. По УЗИ они представлены в виде трубчатой или овальной структуры диаметром 2 мм и более в средостении яичка и вокруг него с венозным оттоком и положительной пробы Вальсальвы. Дифференциальный диагноз ИТВ проводится с кистами, гематомами, абсцессами, эпидермоидными кистами и кистозной тератомой (рис. 14).

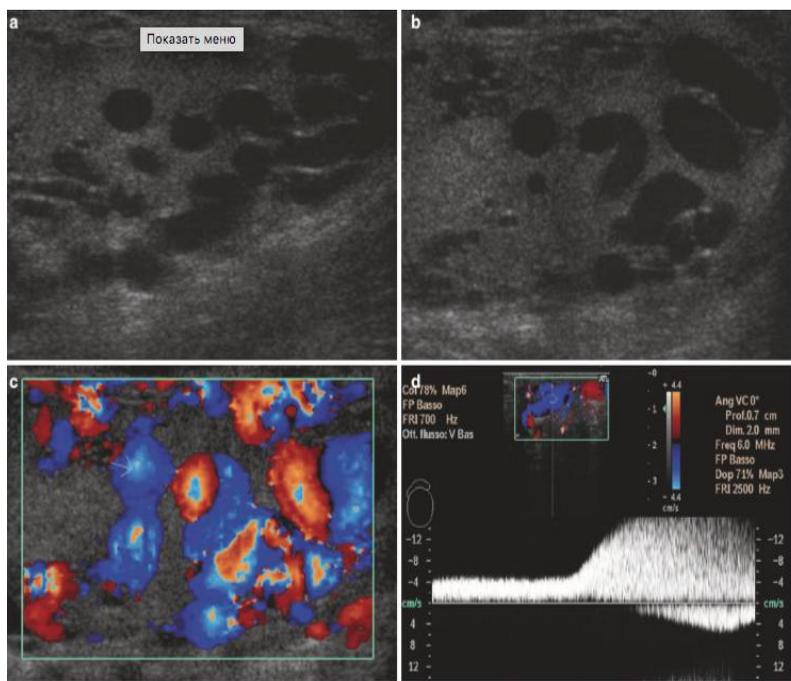


Рис. 14. ИТВ — вены в виде трубчатых или овальных структур диаметром  $\geq 2$  мм внутри и вокруг средостения (а, б) яичка ЦДК и дуплексный доплер при пробе Вальсальвы (с, д)

**УЗИ после лечения.** УЗИ является основным методом оценки результатов оперативного лечения варикоцеле. УЗИ регистрирует рецидив варикоцеле при наличии истинного рефлюкса. Результаты могут быть нередко недостоверными и ошибочными, поскольку часто аппараты экспертного класса регистрируют какие-то потоки в расширенных венах.

Очень важно установить направление потока. В большинстве случаев поток идет к брюшной полости и легко увеличивается в конце маневра Вальсальвы, который является нормой. Иногда выявляется истинный ретроградный поток, менее выраженный, чем до операции. Возможные осложнения хирургического лечения варикоцеле: *гидроцеле, боль, инфекции и ишемию яичек.*

Большинство респондентов (70,4 %; 404/574) поставили диагноз «варикоцеле» на основании клинических данных и подтверждения с помощью дуплексного ультразвукового исследования, в то время как 18,6 % (107/574) поставили диагноз только на основании физического осмотра. Однако 9,9 % (57/574) использовали только визуализацию для диагностики варикоцеле, а некоторые использовали клинические данные в сочетании с термографией или венографией [Shah R. et al., 2023].

В рекомендациях ЕАУ/АОРМ (утверждение 21) говорится, что «не следует регулярно использовать ультразвуковое исследование для диагностики предполагаемого варикоцеле», и рекомендуется диагностировать варикоцеле только на основании физического осмотра, а сонографию проводить только в том случае, если физический осмотр затруднен [Shah R. et al., 2023]. В рекомендациях ЕАУ (10.3.6.1.2) также говорится, что «лечение варикоцеле по-прежнему в основном основывается на физикальном обследовании», но они также предлагают использовать УЗИ, когда «пальпация малоинформативна» или когда есть подозрение на рецидив, или сохранение заболевания из-за отсутствия улучшения показателей спермы после варикоцеле. В них также говорится, что «при принятии решения о лечении можно использовать убедительные доказательства рефлюкса и диаметра вен» [Shah R. et al., 2023].

В то время как 18,6 % респондентов полагаются исключительно на физический осмотр при постановке диагноза «варикоцеле», большинство регулярно врачей подтверждают свой диагноз с помощью УЗИ, даже несмотря на то что это не указано в рекомендациях. Возможные причины такого широкого использования УЗИ для подтверждения клинически диагностированного варикоцеле обсуждаются в разделе ниже (7.1). Интересно, что 10 % опрошенных врачей по-прежнему ставят диагноз «варикоцеле» только на основании УЗИ. Это противоречит рекомендациям руководства, в которых говорится, что УЗИ не показано, если нет пальпируемого клинического варикоцеле, поскольку субклиническое варикоцеле не требует коррекции [Shah R. et al., 2023].

Учитывая отсутствие доказательств, подтверждающих эффективность лечения субклинического варикоцеле, диагноз «варикоцеле» должен основываться в первую очередь на физикальном обследовании, а не только на визуализации. Регулярное ультразвуковое исследование для выявления варикоцеле у каждого мужчины с нарушением фертильности независимо от результатов физикального обследования не является обоснованным [Shah R. et al., 2023].

УЗИ полезно, когда местное обследование затруднено (например, из-за плотной мошонки или толстого семенного канатика), а также может использоваться для подтверждения клинического рецидива или для подтверждения диагноза, когда клинические данные неоднозначны (мнения экспертов по этому вопросу разделились: одни рекомендовали УЗИ для подтверждения клинического диагноза варикоцеле I степени, в то время как другие считали, что диагноз должен быть исключительно клиническим). Некоторые эксперты рекомендовали УЗИ для оценки степени рефлюкса при клиническом варикоцеле и учитывали это при принятии решения о рекомендации хирургического вмешательства. Некоторые эксперты также рекомендовали использовать УЗИ для объективной документирования до начала ВЭ, для страхового возмещения и в случае возникновения юридических проблем [Shah R. et al., 2023; Andrea M. Isidori, Andrea Lenzi, 2017].

#### **4.3.5. Иные диагностические исследования**

Вспомогательные инструментальные методы могут включать в себя инвазивные рентгенологические методы и обладают наибольшей наглядностью и информативностью. Антеградную флеботестикулографию и ретроградную почечную флебографию с ретроградной флеботестикулографией и мультипозиционной флеботонометрией применяют в неясных случаях и при диагностике рецидивных форм заболевания. Иногда выполняют динамическую нефросцинтиграфию с целью определения функционального состояния почек. В зависимости от результатов обследования выбирают вид оперативного вмешательства.

Лучевые методы могут быть использованы для дополнительного обследования в случае рецидивных форм [Степанов В. Н., Кадыров З. А., 2001]. Рутинно применяют лучевые методы диагностики состояния вен мошонки у взрослых и подростков с подозрением на варикоцеле [Bogaert G. et al., 2017]. Интраоперационная антеградная флеботестикулография позволяет выявить наличие добавочных, сообщающихся вен [Niedzielski J. et al., 2001].

#### ***Выводы:***

– среди множества классификаций варикоцеле рабочей остается классификацию ВОЗ (2000), предложенная L. Dubin и R. D. Amelar (1970), и реже

используется классификация по гемодинамическим типам венозного рефлюкса [Coolsaet B. L., 1980];

- классификация по гемодинамическим типам венозного рефлюкса [Coolsaet B. L., 1980] пока не фигурирует в клинических рекомендациях и в обычной практике не получила широкого применения;

- клиническая и картина варикоцеле варьирует от бессимптомного течения до разнообразных проявлений, а именно: дискомфорта, боли, отека мошонки, чувства тяжести в мошонке или паховой области, которые усиливаются при длительном стоянии или физической нагрузке;

- диагностика варикоцеле с помощью пробы Вальсальвы (лежа и стоя) проста, однако несколько затруднена при наличии сопутствующего гидроцеле, сокращения кремастера в зависимости от температуры смотровой комнаты, объема яичка, пахового ожирения и, самое главное, зависит от опыта врача;

- большинство урологов считают, что варикоцеле можно диагностировать с помощью УЗИ в случае наличия нескольких крупных вен диаметром более 3 мм и обратного тока крови при пробе Вальсальвы;

- несмотря на отсутствие рекомендации по использованию УЗИ в некоторых ассоциациях (ЕАУ, ААУ) при варикоцеле, многие специалисты по многим соображениям считают УЗИ обязательным вспомогательным методом при диагностике варикоцеле;

- с другой стороны, ЕАУ и ААУ считают, что диагноз варикоцеле нужно устанавливать при диаметре семенных вен больше 3 мм, а диаметр вен определяется только при УЗИ, что противоречит их рекомендациям;

- стадирование варикоцеле должно включать полное описание протяженности, размеров и количества расширенных вен пораженной стороны, длительности ретроградного течения во время Вальсальвы, наличия спонтанного ретроградного оттока крови в вертикальном положении, объема и экстратрактуры пораженного яичка (по сравнению с контралатеральным) и регистрацию ретроградного тока крови в паховом канале;

- интратестикулярное варикоцеле — относительно редкое состояние, характеризующееся расширением интратестикулярных вен.

## ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЯКУЛЯТА У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН

Согласно существующим клиническим рекомендациям, консервативного лечения варикоцеле не существует. Однако наряду с обычным наблюдением есть некоторые работы по использованию антиоксидантов у больных варикоцеле, не проводивших ВЭ (см. главы 5 и 8).

Относительными показаниями для отказа от выжидательной тактики и выполнения оперативного пособия при динамическом наблюдении при бессимптомном и субклиническом варикоцеле являются: болевой синдром, гипоплазия яичек, бесплодный брак с нарушением качества спермы.

История хирургического лечения варикоцеле насчитывает много столетий, и к настоящему времени предложено более 120 оперативных вмешательств. Несмотря на это до сих пор хирургическое лечение является предметом дискуссии и научных исследований с целью выбора оптимального метода операции. На современном этапе существует несколько основных видов операции, применяемых в клинической практике. В табл. 3, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, представлены анализ рецидивов и осложнений при различных методиках, определен выбор наиболее применяемых в настоящее время операций при варикоцеле [EAU, 2024].

Таблица 3

### Анализ осложнений различных методов операции по поводу варикоцеле

Метод операции	Рецидивы (%)	Общие осложнения (%)	Специфические осложнения
Антеградная склеротерапия	5–9	Гидроцеле (5,5 %), гематома, инфекция, боль в мошонке, атрофия яичек, эпидидимит	Технический сбой 1–9 %, левосторонняя эритема
Ретроградная склеротерапия	6–9,8	Гидроцеле (3,3 %), раневая инфекция, боль в мошонке	Техническая ошибка 6–7,5 %, побочная реакция на контрастное вещество, боль в боку, стойкий тромбоз, венозная перфорация
Ретроградная эмболизация	3–11	Гидроцеле (10 %), гематома, раневая инфекция	Техническая неудача 7–27 %, боль из-за тромбоза, рентгенологические осложнения (например, реакция на контрастное вещество), смещение или миграция спиралей (в бедренную вену или правое

Метод операции	Рецидивы (%)	Общие осложнения (%)	Специфические осложнения
Операция на мошонке	—	Атрофия яичек, повреждение артерий с риском деваскуляризации и гангрены яичек, гематома мошонки, послеоперационное гидрорцеле	предсердие), ретроперитонеальное кровоизлияние, фиброз, обструкция мочеточника, перфорация вены
Паховый доступ	2,6–13	Гидрорцеле (7,3 %), атрофия яичек, эпидидимоорхит, раневые осложнения	Послеоперационная боль из-за рассечения наружной косой фасции, повреждение генитофemorального нерва
Открытое забрюшинное высокое лигирование	15–29	Гидрорцеле (5–10 %), атрофия яичек, отек мошонки	Неудача при перевязке наружной семенной вены
Микрохирургическая паховая ВЭ	0,4	Гидрорцеле (0,44 %), гематома мошонки	Несостоятельность лигирования наружной семенной вены, повреждение кишечника, сосудов и нервов; тромбоз эмболия легочной артерии; пневмоторакс; перитонит; послеоперационная боль в правом плече (из-за растяжения диафрагмы во время пневмоперитонеума)
Лапароскопия	3–6	Гидрорцеле (7–43 %), эпидидимит, раневая инфекция, атрофия яичек из-за повреждения яичковой артерии, кровотечения	

**Высокое селективное лигирование яичковой вены** — операция, при которой используются различные, в том числе и лапароскопические, доступы. С учетом анатомических особенностей яичковой вены и элементов семенного канатика наиболее оптимальным для лигирования сосуда является участок на 3–5 см выше внутреннего пахового кольца, при этом очень важно сохранить интактной яичковую артерию. Не рекомендуется выполнять высокое селективное лигирование яичковой вены при II илеосперматическом и/или III смешанном типах венозного рефлюкса.

*В комментариях клинических рекомендации Российского общества урологов* указано, что данный вид операций применим только при I типе венозного рефлюкса. При всех других типах гемодинамических нарушений высокое

лигирование яичковой вены неэффективно. Поскольку варикоцеле в большинстве случаев отражает наличие нарушенной венозной гемодинамики в системе левой почечной вены или, иногда, левой подвздошной вены (синдром Мея — Тернера), являясь при этом путем компенсаторного обходного оттока венозной крови из этих систем, то первое, что следует определить, прежде чем предложить пациенту операцию, это насколько негативно отразится прекращение коллатерального компенсаторного оттока крови из почечной или подвздошной вены путем окклюзии яичковой вены на состоянии почечной и тазовой гемодинамики. С одной стороны, при угрозе развития почечной венозной гипертензии после окклюзии яичковой вены от оперативного лечения следует воздержаться [Крупин В. Н. и соавт., 2019]. С другой стороны, исследования, проведенные Кадыровым З. А. и соавт. (2006), в которых изучалось функциональное состояние почек с помощью радиоизотопных методов исследования до и после варикоэктомии, не выявили ухудшения функции почек. Кроме того, в доступной литературе, особенно зарубежной, не сообщалось об ухудшении функции почек. В связи с этим нужны дополнительные исследования с целью выявления отрицательного воздействия ВЭ на функцию почек.

**Эндоваскулярные вмешательства** — операции, при которых одновременно с флебографией выполняется эмболизация просвета вен яичка. В зависимости от вида доступа к яичковой вене все эндоваскулярные вмешательства делятся ретроградные и антеградные. Считается, что при флеботестикулографии выявляются дополнительные венозные коллатерали, что позволяет их тромбировать и исключить рецидивы варикоцеле.

Эндоваскулярные методы не показаны при аллергических реакция на контрастные вещества, а также при визуализации крупных по диаметру тестикулокавальных и тестикулоренальных коллатералей, по которым возможна миграция склерозирующего препарата в центральные вены.

В клинических рекомендациях указывается, что рентгенэндоваскулярные методики считаются хирургией второй линии, они актуальны при рецидивном варикоцеле и могут выступать как последовательный переход диагностического этапа в лечебную процедуру (эндоваскулярная эмболизация или склеротерапия).

**Микрохирургическая субингинальная ВЭ** — операция, при которой выполняется малоинвазивная микрохирургическая перевязка всех венозных стволов с сохранением артерий и лимфотических сосудов. Для визуализации используется оптическое увеличение не менее 2,5 крат или цифровое увеличение с использованием эндовидеосистемы.

Рекомендуется выполнять субингвинальную микрохирургическую ВЭ всем пациентам, так как эта методика эффективна при любом типе венозного рефлюкса и имеет меньшее количество осложнений и рецидивов. Также микрохирургическая ВЭ приводит к улучшению артериальной гемодинамики яичек.

Во многих рекомендациях и руководствах считают, что субингвинальная микрохирургическая ВЭ является золотым стандартом лечения варикоцеле, при которой обеспечивается доступ ко всем венозным коллекторам, участвующим в патологическом кровотоке яичка.

В этой главе нами проанализированы результаты как оперативного, так и консервативного лечения варикоцеле на основе метаанализов отечественной и мировой литературы. Спорные моменты ВЭ при других ситуациях, таких как азооспермия, гипогонадизм, двустороннее варикоцеле, субклиническое варикоцеле и др., рассмотрены в отдельных главах.

Целью ВЭ является облегчение боли, снижение риска атрофии яичек, а также лечение или профилактика бесплодия. Показаниями к операции являются:

- аномальные показатели спермы у бесплодных мужчин;
- мужское бесплодие при нормальной фертильности у женщин (хотя женские факторы бесплодия не являются противопоказанием для операции по удалению варикоцеле у мужчин);
- боль или дискомфорт, связанные с варикоцеле;
- пальпируемое или клинически очевидное варикоцеле при наличии боли и атрофии яичек.

Рекомендации ЕАУ по мужскому бесплодию схожи, но предполагают, что, помимо клинически значимого варикоцеле, для обоснования хирургического вмешательства необходимо наличие признаков олигозооспермии или необъяснимой фертильности в течение 2 лет и более. Они не рекомендуют хирургическое вмешательство мужчинам с нормальными показателями спермы или с субклиническим варикоцеле.

Если клинически значимое варикоцеле высокой степени связано с нарушением развития и роста яичек у подростков (разница в размерах яичек >20 %), то это также является показанием к операции.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов 2025 г., оперативное лечение показано для клинического варикоцеле у бесплодных мужчин и мужчин из пар с привычным невынашиванием беременности, при сниженной концентрации и повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов, в том числе перед включением пары в программы ВРТ; в меньшей степени операция влияет на подвижность и морфологию сперматозоидов.

Американская урологическая ассоциация (ААУ) и Американское общество репродуктивной медицины АОРМ рекомендуют хирургическое лечение варикоцеле у бесплодных мужчин с неазооспермией и аномальными показателями спермы (умеренная рекомендация; средний уровень доказательности) [Schlegel P. N. et al., 2021]. К сожалению, термин «аномальные показатели спермы» не определен. Эти рекомендации основаны в первую очередь на исследовании J. Wang и соавт. (2015), в котором был проведен метаанализ влияния различных методов ВЭ на концентрацию и подвижность сперматозоидов. В последнем исследовании хирургические методы с паховым и подпаховым доступом показали наилучшие результаты по концентрации и подвижности сперматозоидов (по сравнению с ретроперитонеальным методом) [Schlegel P. N. et al., 2021].

Европейская ассоциация урологов также рекомендует ВЭ бесплодным мужчинам с клиническим варикоцеле, аномальными показателями спермы и без других причин бесплодия у мужчин (строгая рекомендация; высокий уровень доказательности) [Minhas S. et al., 2021]. Опять же, термин «аномальные параметры спермы» не определен. Эти рекомендации основаны на результатах двух метаанализов, которые показали улучшение концентрации сперматозоидов [средняя разница (СР) 9,71 и 12,32 × 10<sup>6</sup>/мл], общей подвижности сперматозоидов (СР 9,92 и 10,86 %), прогрессивной подвижности сперматозоидов (СР 9,69 %) и морфологии сперматозоидов (СР 3,16 %) после микрохирургической или хирургической ВЭ [Baazeem A. et al., 2011; Agarwal A. et al., 2007]. Европейская академия андрологии обсуждала другой вопрос, оценив лечение олигоастенотератозооспермии (ОАТ) [Colpi G. M. et al., 2018]. Основываясь на исследовании ВОЗ, которое выявило варикоцеле у четверти из 9304 мужчин с ОАТ [WHO, Fertil Steril, 1992], Европейская академия рекомендует обсудить ВЭ у бесплодных пар, в которых у партнера-мужчины есть пальпируемое варикоцеле, связанное с ОАТ, подчеркивая улучшение параметров спермы [Baazeem A. et al., 2011; Agarwal A. et al., 2007] и/или показателей фертильности после операции [Marmar J. L. et al., 2007; Kroese A. C. et al., 2012].

Следовательно, хотя хирургическая ВЭ рекомендуется бесплодным мужчинам с клиническим варикоцеле и аномальными параметрами спермы, параметры спермы, используемые для определения показаний к ВЭ, и оценка ее эффективности подробно не описаны. Согласно недавнему всемирному исследованию, также неясно, показана ВЭ или нет в случаях изолированной олигозооспермии, изолированной астенозооспермии или изолированной тератозооспермии [Shah R. et al., 2022].

Несмотря на хорошо известную роль варикоцеле в патогенезе мужского бесплодия, в современной литературе недостаточно данных для того, чтобы

сделать однозначные выводы о влиянии варикоцеле на качество спермы и репродуктивный потенциал мужчин. Несколько исследований показали, что ВЭ положительно влияет на параметры спермы [Asafu-Adjei D. et al., 2020; Schauer I. et al., 2012; Baazeem A. et al., 2011; Agarwal A. et al., 2007]. Однако опубликованные на сегодняшний день исследования, посвященные влиянию варикоцеле на показатели эякулята, подверглись критике по многим причинам, таким как включение в исследование мужчин с субклиническим варикоцеле или нормальными показателями спермы, неудачный дизайн исследования, значительный процент выбывших после рандомизации, выборочное представление результатов или недостаточный размер выборки.

Варикоцеле остается одной из самых спорных тем в области мужского бесплодия. Несмотря на то что большинство международных обществ по лечению бесплодия согласны с показаниями к ВЭ в случаях мужского бесплодия с клинически пальпируемым варикоцеле и аномальными показателями спермы [Colpi G. M. et al., 2018; Marmar J. L. et al., 2007; Schlegel P. N. et al., 2021], некоторые врачи сомневаются в ее положительном влиянии на показатели спермы и фертильность [Silber S. J., 2001; Kantartzi P. D. et al., 2007; Silber S., 2018].

За последние 30 лет было опубликовано около 2000 оригинальных статей о варикоцеле, и примерно в половине из них оценивалось влияние варикоцеле и ВЭ на показатели спермы [Agarwal A. et al., 2022].

Agarwal A. и соавт. (2007) описали положительное влияние ВЭ на показатели спермы в метаанализе 17 исследований. Авторы обследовали бесплодных мужчин с двусторонним или односторонним клинически пальпируемым варикоцеле и как минимум одной аномалией в показателях спермы. После микрохирургического лечения варикоцеле паховым доступом было продемонстрировано значительное увеличение концентрации сперматозоидов на  $9,71 \times 10^6/\text{мл}$  (95 % ДИ: 7,34–12,08,  $p < 0,00001$ ) и прогрессивной подвижности сперматозоидов на 9,92 % (95 % ДИ: 4,90–14,95,  $p = 0,0001$ ). В том же исследовании высокая перевязка варикоцеле была также связана со статистически значимым повышением концентрации сперматозоидов на  $2,03 \times 10^6/\text{мл}$  (95 % ДИ: 5,71–18,35,  $p = 0,0002$ ) и подвижности на 11,72 % (95 % ДИ: 4,33–19,12,  $p = 0,002$ ). Статистически значимое улучшение морфологии сперматозоидов также было связано с обоими хирургическими методами (3,16 %, 95 % ДИ: 0,72–5,60,  $p < 0,01$ ). Результаты исследования показали, что концентрация, морфология и подвижность сперматозоидов значительно повысились после микрохирургической или высокой перевязки варикоцеле.

Другой метаанализ показал, что устранение варикоцеле значительно улучшает подвижность и концентрацию сперматозоидов у бесплодных мужчин с аномальными показателями спермы до операции и пальпируемым варикоцеле [Ficarra V. et al., 2006].

В метаанализе, опубликованном в 2011 г., ВЭ была связана со значительным повышением концентрации сперматозоидов (в модели со случайным эффектом комбинированное улучшение составило  $12,32 \times 10^6$  сперматозоидов/мл; 95 % ДИ 9,45–15,19,  $p < 0,0001$ ), с прогрессирующей (улучшение на 9,69 %; 95 % ДИ 4,86–14,52,  $p = 0,003$ ) и общей подвижностью сперматозоидов (улучшение на 10,86 %; 95 % ДИ 7,07–14,65,  $p < 0,0001$ ) [Baazeem A. et al., 2011]. Однако в этом метаанализе включенные в него исследования продемонстрировали значительную неоднородность с точки зрения характеристик пациентов, методов лечения (включая эмболизацию) и диагностических критериев.

В последующем метаанализе Schauer I. и соавт. (2012) сравнили влияние трех различных хирургических методов лечения варикоцеле на показатели спермы. Независимо от хирургической техники наблюдалось статистически значимое улучшение концентрации сперматозоидов (с 7,17 до  $10,85 \times 10^6$ /мл) и подвижности (с 6,80 до 12,25 %).

Положительное влияние ВЭ на концентрацию и подвижность сперматозоидов также подтверждается результатами исследований P. Birowo и соавт. (2020) и и Majzoub соавт. (2021).

Asafu-Adjei D. и соавт. (2020) провели метаанализ, оценив результаты ВЭ в зависимости от степени варикоцеле. Они пришли к выводу, что при варикоцеле всех степеней наблюдается улучшение концентрации и подвижности сперматозоидов, но наибольшее улучшение наблюдается при варикоцеле более высокой степени. Результаты этих исследований легли в основу рекомендаций международных сообществ [Schlegel P. N. et al., 2021; Minhas S. et al., 2021; Colpi G. M. et al., 2018] по показаниям к проведению ВЭ при клиническом варикоцеле.

В нескольких исследованиях изучалось влияние ВЭ на параметры спермы [Baazeem A. et al., 2011; Agarwal A. et al., 2007; Schauer I. et al., 2012; Birowo P. et al., 2020]. Во всех этих исследованиях использовался статистический подход, при котором сравнивались предоперационные и послеоперационные анализы спермы. Они выявили статистически значимое улучшение различных параметров спермы после операции (табл. 4). Авторы этих исследований предположили, что улучшение параметров спермы после операции — это не просто результат повторного тестирования, а результат ВЭ. Однако отсутствие контрольной группы в этих исследованиях оставило место для сомнений.

**Данные, полученные в результате предыдущих метаанализов  
по лечению варикоцеле путем сравнения анализов спермы  
до и после операции**

<b>Исследование</b>	<b>Количество статей</b>	<b>Количество случаев</b>	<b>Выводы</b>
Agarwal A. и соавт., 2007	17	1,231 — количества; 1,015 — подвижность; 528 — морфология	Значительное увеличение концентрации сперматозоидов на 9,71 млн/мл (95 % ДИ, 7,34–12,08; $p = 0,00001$ ). Значительное увеличение средней подвижности сперматозоидов на 9,92 % (95 % ДИ, 4,90–14,95; $p = 0,0001$ ). Значительное улучшение морфологии сперматозоидов с предполагаемым изменением на 3,16 % (95 % ДИ, 0,72–5,60; $p = 0,01$ )
Baazeem A. и соавт., 2011	22 — концентрация; 17 — подвижность; 5 — прогрессивная подвижность		Значительное улучшение концентрации сперматозоидов после ВЭ (в пределах от 4,0 до 60 млн). Значительное улучшение концентрации сперматозоидов после ВЭ (от 4,0 до 60 млн) (95 % ДИ, 9,45–15,19; $p < 0,0001$ ). Значительное улучшение общей подвижности сперматозоидов после ВЭ (от 2,7 до 21,4 %) (95 % ДИ, 7,07–14,65; $p < 0,0001$ ). Значительное улучшение прогрессивной подвижности сперматозоидов после ВЭ (от 5,0 до 15,7 %) (95 % ДИ, 4,86–14,52; $p = 0,003$ )
Birowo P. и соавт., 2020	7	289	Значительное увеличение концентрации сперматозоидов на 9,59 млн в мл (средняя разница: 9,59; 95 % ДИ, 7,80–11,38; $p < 0,00001$ ). Значительное увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов на 8,66 % после ВЭ (средняя разница: 8,66; 95 % ДИ, 6,96–10,36; $p < 0,00001$ ). Значительное увеличение нормальной морфологии сперматозоидов на 2,73 % (средняя разница: 2,73; 95 % ДИ, 0,65–4,80; $p = 0,01$ )

В обзоре А. Agarwal и соавт. (2023) стремились избежать недостатков предыдущих исследований (в которых сравнивались до- и послеоперационные данные) и получить более надежные выводы, включив в обзор только те исследования, в которых сравнивались послеоперационные показатели спермы в группе лечения (бесплодные мужчины, которым было проведено лечение варикоцеле) *по сравнению* с показателями через аналогичный период времени в контрольной группе (бесплодные пациенты с варикоцеле, которым не проводилось лечение). Надлежащая контрольная группа является ключом к установлению причинно-следственной связи определённой переменной [Hinkelmann K. et al., 2008].

Насколько известно, исследование А. Agarwal и соавт. (2023) является первым метаанализом, в котором в первую очередь оценивается влияние ВЭ на традиционные показатели спермы у бесплодных мужчин с клиническим варикоцеле по сравнению с отсутствием лечения (табл. 5, 6). Результаты метаанализа свидетельствуют о положительном влиянии ВЭ на традиционные показатели спермы у бесплодных пациентов с клиническим варикоцеле. Авторы считают, что это исследование «после лечения *по сравнению* с отсутствием лечения» должно предоставить более надежные и убедительные доказательства, чем другие ранее опубликованные исследования, в которых использовался обычный подход «до и после лечения».

Таблица 5

**Краткое изложение результатов исследования А. Agarwal и соавт. (2023)**

Показатели	Участники	Результаты	Гетерогенность	Чувствительность	Риски	Заключение
ОС	(5) 732 всего; 439 — лечение; 293 — контроль	ССО 0,313; 95 % ДИ — 0,242 to 0,868; p > 0,05	Значительная, I <sup>2</sup> = 89,7 %	Ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить результат	Отсутствие значительного смещения публикаций, тест Эггера (p = 0,23) и симметричные графики нормального распределения	Незначительное увеличение ОС
КС	(13) 2267 — всего; 1347 — лечение; 920 — контроль	ССО 1,864; 95 % ДИ- 1,249 to 2,479; p < 0,001	Значительная, I <sup>2</sup> = 97,6 %	Ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить результат	Значительное смещение публикаций, тест Эггера (p < 0,001) и асимметричные графики нормального распределения	Значительное увеличение КС в пользу лечения

Показатели	Участники	Результаты	Гетерогенность	Чувствительность	Риски	Заключение
ОКС	(5) 1073 — всего; 622 — лечение; 451 — контроль	ССО 1,894; 95 % ДИ- 0,566 to 3,222; $p < 0,05$	Значительная, $I^2 = 97,8 \%$	Ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить результат	Отсутствие значительного смещения публикаций, тест Эггера ( $p > 0,05$ ) и симметричные графики нормального распределения	Значительное увеличение ОКС в пользу лечения
ППС	(9) 1438 — всего; 854 — лечение; 584 — контроль	ССО 3,301; 95 % ДИ- 2,164 to 4,437; $p < 0,01$	Значительная, $I^2 = 98,5 \%$	Ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить результат	Значительное смещение публикации, тест Эггера ( $p < 0,001$ ) и асимметричные графики нормального распределения	Значительное увеличение ППС в пользу лечения
ОП	(7) 1126 — всего; 659 — лечение; 467 — контроль	ССО 0,887; 95 % ДИ- 0,036 to 1,738; $p = 0,041$	Значительная, $I^2 = 97,3 \%$	Ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить результат	Нет значительного смещения публикации, тест Эггера ( $p > 0,05$ ) и симметричные графики нормального распределения	Значительное увеличение ОП в пользу лечения
КС	(11) 1403 — всего; 818 — лечение; 585 — контроль	ССО 1,673; 95 % ДИ- 0,876 to 2,470; $p < 0,05$	Значительная, $I^2 = 98,5 \%$	Ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить результат	Нет значительного смещения публикации, тест Эггера ( $p > 0,05$ ) и симметричные графики нормального распределения	Значительное увеличение МС в пользу лечения

*Примечание:* ДИ — доверительный интервал; МС — морфология сперматозоидов; ССО — среднее стандартное отклонение; ППС — прогрессивная подвижность сперматозоидов; ОС — объем сперматозоидов; ОП — общая подвижность; ОКС — общее количество сперматозоидов; КС — концентрация сперматозоидов.

В этот обзор были включены все опубликованные исследования лечения бесплодных мужчин с клиническим варикоцеле, у которых измерялись стандартные параметры спермы по сравнению с контрольной группой без лечения. Ограничений по языку не было, и все подходящие исследования отбирались в

соответствии с моделью PICOS (популяция, вмешательство, сравнение, результат, тип исследования) [Methley A. M. et al., 2014]. Исследования азооспермии, субклинического варикоцеле, исследования на животных, исследования *in vitro*, отчеты о случаях и серии случаев были исключены.

Среди 537 статей подобраны только 19 исследований, оценивающих влияние ВЭ по сравнению с отсутствием лечения на основные параметры спермы. Среди 19 включенных исследований в пяти были представлены данные об объеме спермы [Gomaa M. D. et al., 2018; McGarry P. et al., 2015; Seo J. T. et al., 2010; Çakan M. et al., 2008; Nilsson S. et al., 1979], в 13 сообщалось о концентрации спермы [Nilsson S. et al., 1979; Turgut H., 2020; Gokce M. I. et al., 2013; Mansour Ghanaie M. et al., 2012; Ghanem M. A. et al., 2011; Abdel-Meguid T. A. et al., 2011; Sathya Srini V. et al., 2011; Di Bisceglie C. et al., 2007; Di Bisceglie C. et al., 2003; Grasso M. et al., 2000; Okuyama A. et al., 1988; Gomaa M. D. et al., 2018; McGarry P. et al., 2015], в пяти сообщалось общее количество сперматозоидов [Gomaa M. D. et al., 2018; Nilsson S. et al., 1979; Gokce M. I. et al., 2013; Mansour Ghanaie M. et al., 2012; Ketabchi A. A. et al., 2018], 7 сообщили об общей подвижности сперматозоидов [Gomaa M. D. et al., 2018; McGarry P. et al., 2015; Seo J. T. et al., 2010; Çakan M. et al., 2008; Nilsson S. et al., 1979; Turgut H., 2020; Gokce M. I. et al., 2013; Mansour Ghanaie M. et al., 2012], 9 сообщили о прогрессирующей подвижности сперматозоидов [Okuyama A. et al., 1988; Grasso M. et al., 2000; Di Bisceglie C. et al., 2003; Di Bisceglie C. et al., 2007; Abdel-Meguid T. A. et al., 2011; Ghanem M. A. et al., 2011; Gokce M. I. et al., 2013] и 11 сообщили данные о морфологии сперматозоидов [Gomaa M. D. et al., 2018; Seo J. T. et al., 2010; Çakan M. et al., 2008; Turgut H., 2020; Gokce M. I. et al., 2013; Mansour Ghanaie M. et al., 2012; Ghanem M. A. et al., 2011; Abdel-Meguid T. A. et al., 2011; Di Bisceglie C. et al., 2007; Di Bisceglie C. et al., 2003; Grasso M. et al., 2000]. Основные характеристики включенных исследований приведены в табл. 6.

**Объем спермы.** В пяти исследованиях, включавших 732 пациента, 439 случаев и 293 контрольные группы, сообщалось об изменениях объема эякулята. При случайном эффекте средняя разница составила 0,313 (95 % ДИ от -0,242 до 0,868; I<sup>2</sup> = 89,7 %; p > 0,05). Таким образом, после ВЭ незначительно увеличился объем эякулята. При анализе ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить этот вывод. Кроме того, регрессионная модель Эггера и графики ДИ не выявили риска систематической ошибки (пересечение = 4,23; 95 % ДИ от -4,94 до 13,40; p = 0,23). Совокупный анализ показал стабильное незначительное изменение объема эякулята, за исключением первого исследования [Nilsson S. et al., 1979].

**Концентрация сперматозоидов.** В 13 исследованиях с участием 2267 человек (1347 пациентов против 920 здоровых людей) оценивался параметр концентрации сперматозоидов [авторов см. выше]. Из-за наличия значительной неоднородности, продемонстрированной Q-тестом (Q-значение = 579,085;  $p < 0,001$ ) и  $I^2 = 97,6\%$ ), была использована модель случайного эффекта. Наблюдалось значительное увеличение концентрации сперматозоидов в пользу ВЭ (SMD 1,739; 95 % ДИ от 1,129 до 2,349;  $p < 0,001$ ). Ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить приведенные выше результаты. Была выявлена значительная систематическая ошибка, о чем свидетельствуют тест Эггера ( $p < 0,001$ ) и асимметричные графики ДИ. Совокупный анализ показал, что концентрация сперматозоидов достигла значимой связи с добавлением работы Di Bisceglie M. и соавт. (2007) в общую выборку и оставалась значимой после этого.

**Общее количество сперматозоидов.** В пяти исследованиях сообщалось о количестве сперматозоидов у пациентов после ВЭ по сравнению с пациентами, не получавшими лечения, в общей сложности у 1073 пациентов, включая 622 случая и 451 в контрольной группе [авторов см. выше]. SMD 1,894; 95 % ДИ от 0,566 до 3,222;  $p < 0,05$ ;  $I^2 = 97,8\%$ ), и ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить этот вывод. Существенной систематической ошибки в публикациях выявлено не было, что подтверждается тестом Эггера ( $p > 0,05$ ) и симметричными графиками ДИ. Совокупный анализ показал, что общее количество сперматозоидов стало значимым после добавления работы A. A. Ketabchi и соавт. (2018) и оставалось значимым после этого.

**Прогрессирующая подвижность сперматозоидов.** Для анализа были отобраны девять исследований, оценивающих влияние ВЭ на прогрессивную подвижность сперматозоидов [авторов см. выше]. Статистический анализ 1438 случаев (854 случая против 584 контрольных) прогрессирующей подвижности сперматозоидов показал значительную неоднородность ( $I^2 = 98,5\%$ ); однако во всех девяти исследованиях ВЭ продемонстрировала улучшение. Эффект ВЭ был более выраженным в сериях M. Mansour Ghanaie и соавт. (2012) и C. Di Bisceglie и соавт. (2003). Объединенный анализ показывает, что ВЭ значительно улучшал прогрессивную подвижность сперматозоидов (SMD 3,301; 95 % ДИ 2,164–4,437;  $p < 0,01$ ). При анализе чувствительности ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить этот вывод.



Кроме того, была выявлена предвзятость публикаций, о чем свидетельствуют тест Эггера ( $p < 0,001$ ) и асимметричные графики нормального распределения. Скорректированные значения составили SMD 3,239 (95 % ДИ от 0,030 до 2,448). Совокупный анализ показал, что прогрессивная подвижность сперматозоидов стала значимой после добавления работы Di Bisceglie и соавт. (2007) и оставалась значимой после этого.

**Общая подвижность сперматозоидов.** Семь исследований с участием 1126 участников, 659 из которых прошли ВЭ и 467 были из контрольных групп [Gomaa M. D. et al., 2018; McGarry P. et al., 2015; Seo J. T. et al., 2010; Çakan M. et al., 2008; Nilsson S. et al., 1979; Turgut H., 2020; Gokce M. I. et al., 2013], показали, что в группе ВЭ произошло значительное улучшение общей подвижности сперматозоидов (ССО 0,887; 95 % ДИ 0,036–1,738;  $p = 0,041$ ). Межгрупповая неоднородность была высокой ( $I^2 = 97,3$  %). Ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить вывод о том, что ВЭ улучшает общую подвижность сперматозоидов. Не было обнаружено систематической ошибки, о чем свидетельствуют результаты теста Эггера ( $p > 0,05$ ) и симметричность графиков нормального распределения. Совокупный анализ показал, что общая подвижность сперматозоидов незначительно отличается от контрольной группы и сильно подвержена изменениям при добавлении новых исследований.

**Морфология сперматозоидов.** В общей сложности 11 исследований включали в свои результаты нормальную морфологию сперматозоидов — 818 случаев и 585 контрольных групп [Gomaa M. D. et al., 2018; Seo J. T. et al., 2010; Çakan M. et al., 2008; Turgut H., 2020; Gokce M. I. et al., 2013; Mansour Ghanaie M. et al., 2012; Ghanem M. A. et al., 2011; Abdel-Meguid T. A. et al., 2011; Di Bisceglie C. et al., 2007; Di Bisceglie C. et al., 2003; Grasso M. et al., 2000]. Наблюдалось значительное улучшение нормальной морфологии сперматозоидов (ССО 1,673; 95 % ДИ от 0,876 до 2,470;  $p < 0,05$ ). Кроме того, была обнаружена значительная межгрупповая гетерогенность ( $I^2 = 98,5$  %). Также был проведен анализ чувствительности, и ни одно исследование не было достаточно чувствительным, чтобы изменить этот вывод. Помимо этого, не было выявлено систематической ошибки публикации, о чем свидетельствуют тест Эггера ( $p > 0,05$ ) и симметричные графики нормального распределения. Совокупный анализ показал, что морфология сперматозоидов стала значимой после добавления работы М. А. Ghanem и соавт. (2011) и оставалась значимой после этого.

Основным результатом проведенного исследования являются показатели спермы. Они представляют собой дополнительную важную конечную

точку, связанную с беременностью или живорождением, на которую обращают внимание другие исследования, посвященные ВЭ [Persad E. et al., 2021]. В недавно опубликованном глобальном исследовании, в котором приняли участие 574 респондента и изучалось общее отношение врачей к лечению варикоцеле, только 16,3 % респондентов и 9,8 % врачей считали увеличение частоты наступления беременности или живорождения основным показателем успешности ВЭ. Важно отметить, что 58,7 % опрошенных согласились с тем, что значительное улучшение параметров спермы можно считать успешным результатом ВЭ, даже если не были достигнуты нормальные показатели [Shah R. et al., 2022]. Это может отражать понимание того, что беременность и рождение живого ребенка зависят как от мужских, так и от женских факторов. Варикоцелеэктомия может улучшить традиционные параметры спермы, но само по себе это улучшение может не привести к пропорциональному увеличению частоты беременностей, поскольку это зависит от нескольких факторов как у мужчин, так и у женщин. Таким образом, традиционные параметры спермы являются достоверным показателем эффективности ВЭ.

Несмотря на интересные результаты текущего метаанализа у него есть несколько ограничений. Во-первых, лишь несколько РКИ соответствовали критериям для включения в анализ. Во-вторых, для всех тестируемых показателей была выявлена значительная неоднородность. В-третьих, риск систематической ошибки публикации был значительным для исследований, посвященных влиянию ВЭ на концентрацию сперматозоидов и их прогрессивную подвижность. В-четвертых, есть опасения по поводу качества включенных исследований.

В метаанализ R. Cannarella и соавт. (2024) была включена 351 статья (23 РКИ, 292 обсервационных исследования и 36 исследований методом «случай — контроль»), где проанализировали результаты ВЭ до и после операции.

Для анализа **объема эякулята** были включены 82 статьи, в общей сложности охватывающие 12 566 бесплодных пациентов с клиническим варикоцеле до операции и 10 825 пациентов после операции. Анализ объединенных результатов показал, что у пациентов после операции по поводу варикоцеле объем спермы был значительно выше, чем до операции (ССО 0,203, 95 % ДИ: 0,129–0,278;  $p < 0,001$ ), при наличии значительной межгрупповой неоднородности ( $I^2 = 83,62$  %). Кроме того, тест Эггера показал отсутствие значительной систематической ошибки ( $p = 0,3329$ ).

Анализ **концентрации сперматозоидов** до и после лечения включал 303 статьи, в общей сложности 32 577 бесплодных пациентов до и 31 771 после лечения варикоцеле. Это показало значительное улучшение концентрации сперматозоидов после операции по удалению варикоцеле (ССО 1,590,

95 % ДИ: 1,474–1,706;  $p < 0,001$ ) при наличии значительной межгрупповой неоднородности ( $I^2 = 97,86$ ). Кроме того, с помощью критерия Эггера ( $p < 0,0001$ ) были обнаружены признаки систематической ошибки публикации.

Анализ **общего количества сперматозоидов** был проведен в 63 статьях, в общей сложности у 5593 пациентов с клиническим варикоцеле до и у 5337 пациентов после лечения. Обнаружено значительное увеличение общего количества сперматозоидов после лечения варикоцеле (ССО 1,824, 95 % ДИ: 1,526–2,121;  $p < 0,001$ ). Тест выявил наличие значительной межгрупповой неоднородности ( $I^2 = 97,88$  %). Значительная систематическая ошибка публикации была обнаружена в результатах теста Эггера ( $p = 0,0063$ ).

Анализ **прогрессирующей подвижности сперматозоидов** был проведен на основе 50 статей. В анализ общего количества сперматозоидов были включены 6396 бесплодных пациентов с клиническим варикоцеле до и 6274 пациента после операции по удалению варикоцеле. Обнаружено значительное улучшение общего количества сперматозоидов после операции по поводу варикоцеле (ССО 1,643, 95 % ДИ: 1,318–1,968;  $p < 0,001$ ) и наличие значительной межгрупповой неоднородности ( $I^2 = 98,65$  %). Наличие систематической ошибки публикации было показано с помощью критерия Эггера ( $p = 0,0003$ ).

В анализ **общей подвижности сперматозоидов** было включено в общей сложности 209 статей, в том числе 22 326 пациентов с бесплодием до и 21 898 пациентов после операции в рамках анализа общей подвижности до и после операции. В целом, после лечения варикоцеле было выявлено значительное улучшение общей подвижности сперматозоидов (ССО 1,613, 95 % ДИ: 1,467–1,759;  $p < 0,001$ ) при наличии значительной межгрупповой неоднородности ( $I^2 = 97,98$  %,  $p < 0,001$ ). Доказательства предвзятости публикаций были обнаружены с помощью теста Эггера ( $p < 0,001$ ).

В 14 исследованиях сообщалось о **жизнеспособности сперматозоидов**. Всего было включено 1152 бесплодных пациента с клиническим варикоцеле: 597 пациентов до операции и 555 пациентов после операции. Анализ показал значительное негативное влияние ВЭ на жизнеспособность сперматозоидов (ССО –1,310, 95 % ДИ: от –2,112 до –0,509;  $p = 0,001$ ). Между исследованиями наблюдалась значительная неоднородность ( $I^2 = 98,50$  %,  $p < 0,0001$ ), и не было выявлено систематической ошибки публикации, поскольку тест Эггера оказался незначимым ( $p = 0,0807$ ).

Для исследователей, выступающих против использования ВЭ в качестве метода лечения мужского бесплодия, основная проблема заключается в том, что спонтанное улучшение параметров спермы может происходить даже без вмешательства, и это не было учтено в различных исследованиях из-за некорректного анализа, вызванного отсутствием надлежащей контрольной группы

[Baker H. W. et al., 1985; Kantartzi P. D. et al., 2007]. В течение последнего десятилетия несколько исследований, проведенных в рамках метаанализа, в том числе Кохрейновская база данных систематических обзоров [Kroese A. C. J. et al., 2014; Persad E. et al., 2021; Colpi G. M. et al., 2018], в первую очередь были сосредоточены на различиях в показателях беременности и/или рождаемости у пациентов с «леченым и нелеченым» варикоцеле. Удивительно, но ни в одном из ранее опубликованных метаанализов не проводилось сравнение изменений в стандартных показателях спермы у пациентов с варикоцеле «после лечения и без лечения».

***Выводы:***

– согласно проведенным метаанализам, оперативное лечение варикоцеле по сравнению с контрольной группой (без операции) значительно улучшает многие показатели эякулята в ближайшие 6–12 мес.;

– метаанализы показали, что ожидаемое улучшение количества сперматозоидов после операции составляет от 9,71 до 12,32 млн/мл, подвижность улучшается на 10,86 %, а морфология — на 9,69 %;

– несмотря на множество научных работ и крупных метаанализов была выявлена значительная неоднородность исследуемых показателей;

– риск систематической ошибки публикации был значительным для исследований, посвященных ВЭ относительно концентрации сперматозоидов и их прогрессивной подвижности;

– исследование эякулята в отдаленных периодах варикоцелэктомии почти отсутствуют, что вызывает опасения и сомнения среди специалистов.

## ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ

Распространенность бесплодного брака во всем мире неуклонно растет, представляя собой глобальную проблему для здоровья в современной медицине и затрагивая одного из шести взрослых во всем мире [ВОЗ, 2023]. Примерно в половине случаев причиной бесплодия является как мужской, так и женской факторы [Agarwal A. et al., 2021]. Несмотря на существующие известные причины мужского бесплодия идиопатическая форма составляет примерно 50 % случаев [Krausz C., 2011]. Последние глобальные исследования показали, что варикоцеле является одним из самых распространенных заболеваний в мире с неясным исходом лечения. Анализируя прогностические факторы эффективности коррекции варикоцеле, А. Crafa и соавт. (2024) отмечают, что последнее десятилетие большинство исследований направлены на анализ возможных генетических причин мужского бесплодия, однако проблема варикоцеле, которая всегда вызывала значительный интерес из-за ее возможного влияния на мужскую фертильность, всегда находится в центре внимания. Несмотря на то что варикоцеле является наиболее распространенной поддающейся коррекции причиной мужского бесплодия, имеется большое количество мужчин с варикоцеле без проблем с фертильностью, что нередко приводит к необоснованному лечению этого заболевания; и до сих пор неясно, какие пациенты могут получить пользу от лечения [Franco A. et al., 2023].

Исследование с участием более 574 урологов и андрологов из 59 стран показало, что существует много разногласий в лечении варикоцеле. Кроме того, выявлено значительное расхождение мнений относительно того, что изложено в рекомендациях крупнейших научных обществ, и того, что делается в повседневной клинической практике. Основные разногласия касаются конкретного пациента, которому предстоит лечение, сроков его проведения и возможности использования медикаментозных методов лечения варикоцеле, прежде чем приступать к операции [Shah R. et al., 2023].

На сегодняшний день считается, что оперативное лечение эффективно для пациентов с выраженным варикоцеле, документально подтвержденным супружеским бесплодием и низким качеством спермы [Jensen C. F. et al., 2017; Minhas S. et al., 2021; Schlegel P. N., 2020]. Согласно метаанализу R. Cannarella и соавт. (2024) 351 статьи о бесплодных пациентах с варикоцеле, его восстановление позволяет определить улучшение обычных показателей сперматозоидов по сравнению со значениями, имевшимися до лечения. Другой метаанализ продемонстрировал, что лечение варикоцеле способно увеличить общее

количество, общую и прогрессирующую подвижность и нормальную морфологию сперматозоидов по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения, что подтверждает его эффективность в лечении заболевания у этой категории пациентов [Agarwal A. et al., 2023]. Однако до сих пор остается спорным вопрос о том, какие параметры наилучшим образом предсказывают адекватный ответ на лечение.

Рассмотрим, как различные факторы влияют на результаты оперативного лечения варикоцеле.

**Роль физикального обследования.** Физикальное обследование позволяет определить некоторые важные характеристики органов мошонки, такие как степень варикоцеле, расположение и разность объема яичек, которые нередко встречаются при варикоцеле [Crafa A. et al., 2022].

Было зафиксировано, что степень варикоцеле слева, наряду с другими параметрами, является показателем увеличения концентрации сперматозоидов, их подвижности и общего количества подвижных сперматозоидов после лечения [Samplaski M. K. et al., 2014]. Аналогичным образом в другом проспективном исследовании, проведенном на 123 пациентах, которые отметили улучшение при лечении варикоцеле (определяемых как те, у кого после лечения нормализовался хотя бы один параметр сперматозоидов), наличие варикоцеле высокой степени (II или III степени по классификации Дубина) было независимым предиктором улучшения качества спермы при многофакторном анализе [Shabana W. et al., 2015]. В другом исследовании с участием 40 пациентов, перенесших ВЭ, статистически значимое увеличение наблюдалось только у пациентов с варикоцеле III степени выраженности (небольшое — по сравнению с II:  $p < 0,01$ ; умеренное — по сравнению с II:  $p < 0,05$ ; множественный сравнительный тест Дункана). Это открытие позволяет предположить, что степень выраженности рефлюкса действительно оказывает повреждающее воздействие на сперматозоиды и, следовательно, является предиктором улучшения сперматогенеза после операции [Takahara M. et al., 1996].

Однако не все исследования согласны с этой точкой зрения. Исследование, проведенное с участием 35 пациентов, перенесших ВЭ, показало, что улучшение качества спермы (статистически значимое изменение по сравнению с исходным уровнем) в большей степени зависело от количества перевязанных варикозно расширенных вен [(среднее  $\pm$  стандартное отклонение):  $9,3 \pm 0,8$  в группе с улучшенным состоянием по сравнению с  $7,9 \pm 0,7$  в группе без улучшения;  $p < 0,03$ ], чем от степени варикоцеле. Однако следует отметить, что различия в результатах могут быть обусловлены небольшим количеством пациентов [Chen S. S. et al., 2011].

Следующим параметром эффективности ВЭ считается наличие **лево-стороннего варикоцеле по сравнению с ДВ**. Исследование 233 пациентов, перенесших ВЭ, показало, что у пациентов с ДВ, перенесших двустороннюю операцию, наблюдалось значительно большее увеличение концентрации сперматозоидов (среднее значение  $\pm$  s.d.:  $17,1 \times 10^6 \pm 29,6 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> против  $7,9 \times 10^6 \pm 19,3 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>;  $p < 0,05$ ) и более высокий уровень самопроизвольной беременности (48 % против 31 %;  $p < 0,05$ ), чем у пациентов, перенесших ВЭ слева [Ваазеем А. et al., 2009]. Другое исследование, проведенное с участием 157 пациентов, перенесших двустороннюю ВЭ, и 212 пациентов, перенесших одностороннюю, показало статистически значимое улучшение качества спермы в обеих группах пролеченных пациентов по сравнению с исходным уровнем. Однако у пациентов, перенесших двустороннюю ВЭ, наблюдалось большее улучшение подвижности сперматозоидов (процентное увеличение по сравнению с исходным уровнем:  $(8,0 \pm 1,7) \%$  против  $(4,4 \pm 1,5) \%$ ;  $p < 0,05$ ) и более высокая частота самопроизвольной беременности (49 % против 36 %;  $p < 0,05$ ), чем в группе, перенесшей ВЭ слева [Libman J. et al., 2006]. Даже в этом случае имеются противоречивые исследования, и, следовательно, однозначная взаимосвязь отсутствует. Например, РКИ с участием 74 пациентов с ДВ (левостороннее высокой степени и правостороннее I степени), которые были случайным образом разделены на две группы по 37 пациентов (перенесших двустороннюю ВЭ) и 37 пациентов (перенесших левостороннюю ВЭ), показало, что статистически значимого увеличения концентрации сперматозоидов не наблюдалось, но отмечались увеличения подвижности и нормальной морфологии у пациентов, перенесших двустороннюю ВЭ, по сравнению с пациентами, перенесшими операцию только слева [Grasso M. et al., 1995]. Высокая вариабельность в степени варикоцеле между исследованиями может объяснить различия в результатах, поскольку в исследованиях А. Ваазеем и соавт., (2009) и J. Libman и соавт. (2006) не сообщается, какой была степень варикоцеле слева и/или справа, и анализ подгрупп не проводился. В исследовании М. Grasso и соавт. (1995) у всех пациентов было левостороннее варикоцеле III степени, а в двусторонней группе справа было варикоцеле I степени. Это подчеркивает необходимость проведения дополнительных рандомизированных исследований для выяснения различий между двусторонним и односторонним лечением варикоцеле.

Другим фактором прогноза является **объем яичек**, и его нужно исследовать у всех пациентов с варикоцеле, чтобы установить, свидетельствует ли он об улучшении качества спермы после лечения. Известно, что низкий объем яичек связан с гипосперматогенезом и ухудшением обычных и биофункциональных

нальных параметров сперматозоидов. У 21 пациента с ипсилатеральной атрофией яичек статистически значимого увеличения общей концентрации сперматозоидов (среднее значение  $\pm$  s.d.) после коррекции варикоцеле не наблюдалось (до и после:  $41,2 \times 10^6 \pm 63,8 \times 10^6$  против  $54,8 \times 10^6 \pm 80,0 \times 10^6$ ;  $p = 0,13$ ) по сравнению с пациентами без атрофии яичек (до и после:  $39,1 \times 10^6 \pm 54,1 \times 10^6$  против  $77,8 \times 10^6 \pm 32,3 \times 10^6$ ;  $p = 0,00001$ ). Это свидетельствует о том, что степень повреждения яичек, вызванного варикоцеле, влияет на успешность послеоперационного лечения [Kavoussi P. K. et al., 2021]. Аналогичным образом, S. S. Chen и соавт. (2011) показали, что у пациентов с ВЭ, у которых наблюдалось улучшение качества спермы по сравнению с исходным уровнем, объем яичек был выше, чем у тех, у кого показатели не улучшились (среднее значение  $\pm$  s.d.:  $29,6 \pm 5,9$  мл против  $23,2 \pm 6,1$  мл;  $p = 0,02$ ). Несколько других исследований подтвердили корреляцию между низким объемом яичек до вмешательства и отсутствием улучшения состояния семени после лечения варикоцеле [Grasso M. et al., 1995; Condorelli R. et al., 2013; Kavoussi P. K. et al., 2021; Okuyama A. et al., 1980]. Этот вывод важен, учитывая, что степень варикоцеле связана с уменьшением объема яичек [Zini A. et al., 1998].

Таким образом, у пациентов с варикоцеле III степени и гипотрофией яичка раннее вмешательство может быть рассмотрено как профилактика ухудшения функции яичка.

**Роль УЗИ органов мошонки** в диагностике варикоцеле трактуется неоднозначно, так как УЗИ в рутинной практике широко используется, в то же время руководящие принципы основных андрологических научных обществ рекомендуют не использовать его в качестве метода первого уровня [Shah R. et al., 2023]. Исследование, проведенное Европейской академией андрологии, не выявило какой-либо корреляции между степенью варикоцеле, диагностированной с помощью УЗИ, и качеством спермы [Lotti F. et al., 2021]. Плохая стандартизация метода и различные диагностические критерии могут объяснить часто противоречивые результаты его корреляции с качеством спермы и фертильностью [Freeman S. et al., 2020]. В этом плане исследование показало, что врачи используют различные ультразвуковые режимы для определения диагноза варикоцеле, и только 56 % из них используют вены диаметром выше 3 мм, что закреплено основными международными рекомендациями [Baazeem A. et al., 2009; Moradi H., 2014; Bartlett J. M., et al., 1989]. 29,4 % использовали вены диаметром 2,5 мм, 11,3 % — 2 мм, а 3,3 % использовали ограничение  $> 4$  мм [Franco A. et al., 2023]. По этой причине использование УЗИ часто ограничивается повторной оценкой варикоцеле после его устранения,

если качество спермы остается неудовлетворительным, и выявлением признаков стойкого или рецидивирующего заболевания [Bertolotto M. et al., 2020].

В некоторых исследованиях оценивалась прогностическая роль УЗИ в отношении функции сперматозоидов у пациентов с варикоцеле. Среди оцениваемых параметров, которые могут иметь отношение к качеству спермы, – *диаметр варикозно расширенных вен*. Перекрестное исследование 99 пациентов показало отрицательную корреляцию между диаметром вен при варикоцеле и концентрацией сперматозоидов, их подвижностью и нормальной морфологией [Mahdavi A. et al., 2016]. Другое исследование, проведенное с участием 40 пациентов, показало, что у пациентов, перенесших ВЭ с диаметром вен при варикоцеле <3 мм, концентрация сперматозоидов увеличилась в меньшей степени, чем у пациентов с диаметром вен до операции >5 мм (среднее значение концентрации сперматозоидов через 6 месяцев:  $5 \times 10^6 \pm 11 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> против  $42 \times 10^6 \pm 51 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>;  $p < 0,05$ ). Это подтверждает, что пациенты с большим варикозным расширением вен, по-видимому, получают больше пользы от лечения варикоцеле [Takahara M. et al., 1996]. Также сообщается, что разница в диаметре вен в положении лежа на спине и в вертикальном положении имеет чувствительность 80,3 % и специфичность 81,2 % при выявлении пациентов с аномальными значениями параметров сперматозоидов после коррекции с помощью среза в 0,25 мм [Babaei Jandaghi A. et al., 2014]. Другое исследование не выявило корреляции между диаметром вен при варикоцеле и количеством аномальных сперматозоидов. Однако оценка параметров после лечения варикоцеле не проводилась, что делает невозможным оценить прогностическую роль диаметра вен гроздевидного сплетения в улучшении качества спермы в послеоперационном периоде [Arshad M. A. et al., 2021].

С другой стороны, как ЕАУ, так и ААУ утверждают, что только при диаметре вен семенного канатика более 3 мм можно диагностировать варикоцеле. Известно, что диаметр семенных вен определяется только при УЗИ и, соответственно, есть противоречия касательно использования УЗИ для диагностики варикоцеле в рекомендациях вышеуказанных ассоциаций.

Использование УЗИ может позволить лучше оценить степень варикоцеле, что, в свою очередь, по-видимому, коррелирует с улучшением качества спермы. Наличие варикоцеле высокой степени выраженности при ультразвуковом исследовании (диаметр варикозно расширенных вен > 3 мм и наличие исходного рефлюкса без маневра Вальсальвы), действительно, связано со значительным улучшением качества спермы. При этом вероятность улучшения после лечения варикоцеле примерно в 3 раза выше, чем у пациентов с варикозным расширением вен < 3 мм или у тех, у кого даже при наличии варикозно расширенных вен > 3 мм может наблюдаться рефлюкс только при выполнении

процедуры Вальсальвы ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает, что не только диаметр вен, но и исследование рефлюкса играет прогностическую роль в улучшении состояния после лечения варикоцеле [Palmisano F et al., 2019].

Другим параметром УЗИ, который, по-видимому, коррелирует с ухудшением качества спермы, является *продолжительность рефлюкса*. У пациентов с рефлюксом продолжительностью более одной секунды качество спермы значительно хуже, чем у пациентов с рефлюксом продолжительностью менее одной секунды [Mahdavi A. et al., 2016]. Более того, величина и степень рефлюкса также связаны с качеством сперматозоидов [Verim S. et al., 2016]. De Win G. и соавт. (2021) показали связь между фрагментацией ДНК сперматозоидов при ретроградном рефлюксе у пациентов с варикоцеле. Ретроспективное исследование 105 пациентов с варикоцеле, перенесших микрохирургическое вмешательство, показало, что степень венозного рефлюкса до операции после коррективки на сопутствующие факторы коррелировала с более высоким риском прогрессирующего нарушения подвижности сперматозоидов (ОШ: 3,521; 95 % ДИ: 1,458–8,501;  $p < 0,01$ ) и концентрации сперматозоидов (ОШ: 2,846; 95 % ДИ: 1,214–6,673;  $p < 0,05$ ) после операции. Более того, это также являлось независимым фактором риска невозможности наступления беременности после операции (ОШ: 2,696; 95 % ДИ: 1,135–6,402;  $p < 0,05$ ) [You K. et al., 2023].

Все эти исследования, по-видимому, подтверждают важность УЗИ при варикоцеле, в том числе и в предоперационном периоде. Для подтверждения этих результатов необходимы РКИ и метааналитические исследования. Систематический обзор различных аспектов, связанных с ультразвуковой диагностикой варикоцеле, выявил необходимость стандартизации метода для надлежащего обследования пациента. В частности, авторы рекомендовали диагностировать варикоцеле, когда диаметр варикозно расширенных вен превышает 3 мм. Более того, они рекомендуют измерять объем яичек у всех пациентов в качестве показателя функции яичек и оценивать продолжительность рефлюкса как основного параметра для определения тяжести рефлюкса. И наоборот, авторы не поддержали рутинную оценку амплитуды пика рефлюкса, поскольку имеется недостаточно данных [Bertolotto M. et al., 2020]. Измерение продолжительности доплеровского рефлюкса играет важную роль в послеоперационном обследовании пациентов. Сохранение рефлюкса коррелирует с отсутствием увеличения концентрации, подвижности и нормальной морфологии сперматозоидов после лечения варикоцеле [Zhang S. et al., 2022]. В исследовании 88 субфертильных пациентов с варикоцеле, перенесших склерозэмболизацию, исчезновение рефлюкса после лечения было независимым предиктором спонтанной беременности (ОШ: 5,5; 95 % ДИ:

2,01–15,4;  $p = 0,0009$ ) и коэффициента живорождения (ОШ: 4,3; 95 % ДИ: 1,6–11,8;  $p = 0,003$ ) [D'Andrea S. et al., 2019]. Это подтверждает роль УЗИ в повторном обследовании пациентов, у которых лечение варикоцеле не помогло [Bertolotto M. et al., 2020].

Ультразвуковое исследование также может быть полезно для диагностики СВ, которое невозможно выявить пальпаторно даже с помощью пробы Вальсальвы. Клиническая целесообразность лечения СВ обсуждается. Исследование 228 бесплодных пациентов с клиническим левосторонним варикоцеле, перенесших микрохирургическое вмешательство, показало, что одновременное наличие СВ справа было связано с меньшей вероятностью увеличения концентрации сперматозоидов при логистическом регрессионном анализе (ОШ: 0,336; 95 % ДИ: 0,141–0,771;  $p = 0,011$ ), чем у тех, у кого его не было [Palmisano F. et al., 2019]. Соответственно, метааналитическое исследование 637 пациентов с левосторонним клиническим и правосторонним СВ показало, что двусторонняя коррекция была связана с более высоким процентом сперматозоидов с нормальной морфологией и более высокой частотой самопроизвольной беременности, чем у пациентов, перенесших ВЭ только слева. Но метаанализ был проведен лишь в отношении небольшого числа исследований, посвященных популяциям, проживающим только в Китае и Египте [Niu Y. et al., 2018].

Другой метаанализ включал исследования, в которые были включены пациенты с ДВ. В нем были собраны данные как исследований, в которых ДВ определялось как одновременное наличие клинического варикоцеле слева и СВ справа, так и исследований, в которых ДВ определялось как наличие клинического варикоцеле с обеих сторон. Количественный анализ показал, что у пациентов, перенесших двустороннюю коррекцию, наблюдались более высокие показатели подвижности сперматозоидов и частота самопроизвольной беременности, чем у пациентов, перенесших одностороннюю пластику. В этом случае включение в одну и ту же группу пациентов с ДВ (как с клиническим, так и с субклиническим правосторонним варикоцеле) может повлиять на положительность результата и помешать прийти к окончательному выводу о целесообразности лечения субклинического правостороннего варикоцеле [Ou N. et al., 2019].

Таким образом, УЗИ представляется полезным для выявления СВ справа у пациентов и с клиническим варикоцеле слева, поскольку двустороннее лечение может быть связано с повышением частоты наступления беременности [Ou N. et al., 2019]. В настоящее время причины эффективности двустороннего лечения клинического варикоцеле слева и СВ справа, не ясны. Вероятно, отсутствие золотого стандарта диагностики СВ при использовании различных

методов с различной точностью может оправдать неоднородность результатов исследований, оценивающих этот аспект. Хорошо спланированные исследования могли бы прояснить роль двусторонней коррекции у таких пациентов [Jarow J. P., 2001].

Доказательств положительной роли коррекции только СВ довольно мало. Метаанализ показал, что его восстановление было связано лишь с незначительным увеличением концентрации и общей подвижности сперматозоидов по сравнению с пациентами, не получавшими лечения, без каких-либо различий в частоте спонтанной беременности; и эти улучшения были в меньшей степени, чем у пациентов, проходивших лечение по поводу клинического варикоцеле [Kohn T. P. et al., 2018]. Другой метаанализ, включающий РКИ, подтвердил отсутствие улучшения частоты самопроизвольных беременностей у пациентов, перенесших лечение СВ, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения, даже несмотря на значительное улучшение прогрессирующей подвижности. Эти результаты подтверждают необходимость проведения исследований для оценки реального воздействия только СВ и его возможного лечения [Kim H. J. et al., 2016], поскольку в настоящее время Американская урологическая ассоциация/Американское общество репродуктивной медицины и Европейская ассоциация урологов не советуют рутинное лечение при СВ [Minhas S. et al., 2021; Schlegel P. N., 2020].

Ультразвуковая диагностика также позволяет оценить параметры, которые невозможно определить при физикальном осмотре. К ним относится кровообращение в яичках, которое, возможно, коррелирует со значениями параметров сперматозоидов. У пациентов с варикоцеле наблюдается увеличение индекса резистентности и индекса пульсации капсулярных ветвей тестикулярной артерии по сравнению с контрольной группой без варикоцеле [Unsal A. et al., 2007]. Увеличение индекса резистентности отрицательно коррелирует с прогрессирующей подвижностью сперматозоидов [Rehman K. U. et al., 2019]. Эти два показателя отражают снижение артериального кровотока в яичках, который в экспериментальных моделях варикоцеле может быть механизмом поддержания давления в яичках [Hsu H. S. et al., 1994]. Увеличение венозного давления, возникающее при варикоцеле, приводит к сужению артерий яичек и снижению кровотока (о чем свидетельствует увеличение индекса сопротивления и пульсации) [Hsu H. S. et al., 1994], что, в свою очередь, снижает поступление энергетических метаболитов, необходимых для сперматогенеза. Пиковая систолическая скорость во внутритестикулярных и, особенно, субкапсулярных ветвях тестикулярной артерии коррелирует со снижением количества сперматозоидов у пациентов с варикоцеле [Semiz I. et al., 2014]. Изменение

пульсации может указывать на компенсацию давления в яичках, поскольку повышение венозного давления увеличивает давление в субкапсулярных артериях, что компенсируется сужением сосудов нижележащих тестикулярных артерий [Sweeney T. E. et al., 1995]. Лечение варикоцеле связано со снижением этих показателей и улучшением качества спермы. Последнее позволяет предположить, что изменение микроциркуляции в яичках является одним из механизмов, с помощью которого варикоцеле повреждает сперматогенез, и что его лечение может устранить эти изменения путем восстановления адекватной микросреды [Sharma S. et al., 2023]. Несмотря на многообещающие результаты эти показатели в настоящее время указаны только в научных исследованиях и не отражены должным образом в клинической практике. Необходимо дальнейшее расширение знаний об этих параметрах, что могло бы улучшить отбор пациентов с варикоцеле для лечения.

Использование эластосонографии при УЗИ у пациентов с варикоцеле показало, что пораженное яичко более жесткое, чем непораженное контралатеральное яичко. Более того, пораженное яичко также более жесткое по сравнению с яичком у мужчин без варикоцеле. Эти данные делают эластосонографию полезным инструментом для прогнозирования интерстициального фиброза и тяжести гистологических повреждений [Erdogan H. et al., 2020]. Повышенная жесткость яичек, наблюдаемая при эластосонографии сдвиговой (поперечной) волны (ЭСВ) у пациентов с варикоцеле, коррелирует со значительно худшим качеством сперматозоидов, чем у пациентов с варикоцеле без повышенной жесткости яичек [Mulati Y. et al., 2022], с жизнеспособностью сперматозоидов ( $r = -0,678$ ;  $p = 0,014$ ) и концентрацией сперматозоидов ( $r = -0,678$ ;  $P = 0,014$ )  $-0,612$ ;  $p < 0,05$ ) [Li K. et al., 2021]. Проспективное исследование, проведенное с участием 86 пациентов, перенесших лечение варикоцеле, показало, что изменение показателей ЭСВ до и после лечения коррелировало с увеличением объема яичек и количества сперматозоидов, а также с устранением гистологических повреждений, вызванных варикоцеле [Fuschi A. et al., 2021]. Систематический обзор, обобщающий все фактические данные по этой теме, показал, что ЭСВ является показателем улучшения качества спермы после ВЭ, что доказывает его полезность для принятия решений у пациентов с варикоцеле, страдающих бесплодием. Но отсутствие исследований, оценивающих частоту наступления беременности, не позволяет сделать окончательный вывод о способности ЭСВ прогнозировать беременность у супругов этих пациентов [Bello J. O. et al., 2021].

В заключение резюмируем, что несмотря на противоречивые рекомендации ультразвуковая диагностика может предоставить полезную информацию для классификации пациентов с варикоцеле и прогнозирования того, кто из них получит наибольшую пользу от лечения.

**Роль гормональных показателей.** По мнению некоторых авторов, ранняя диагностика и лечение варикоцеле должно быть направлены на то, чтобы избежать возможного прогрессирующего снижения функции яичек, которое проявляется в ухудшении показателей спермы, снижении уровня ТС и повышении уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, в частности повреждений ДНК сперматозоидов, вызванных ОС [Meacham R. B. et al., 1994; Kass E. J. et al., 1987; Jeremias J. T. et al., 2021]. Среди множества гипотез для объяснения влияния варикоцеле на функцию яичек, таких как гипертермия яичек, гипоксия, гормональная дисфункция, снижение кровотока, обратный ток метаболитов из надпочечников, нарушение работы клеток Лейдига [Valeri A. et al., 1993; Mostafa T. et al., 2001; Camoglio F. S. et al., 2004], особое место занимает сообщение о снижении синтеза тестостерона у людей с варикоцеле [Weiss D. B. et al., 1978]. Еще одно исследование предполагает, что гиперплазия клеток Лейдига, часто встречающаяся у пациентов с варикоцеле, является компенсаторной реакцией на дисфункцию этих клеток и нарушение синтеза тестостерона [Della Morte E. et al., 2002]. У мужчин с гипогонадизмом и варикоцеле возможно стимулирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с помощью гонадотропинов или кломифена цитрата. В сочетании с ВЭ можно добиться дальнейшего повышения уровня ТС в сыворотке крови. Однако реальная польза от такого лечения остается неясной [Raboch J. et al., 1971; Comhaire F. et al., 1975]. Лечение варикоцеле, по крайней мере, остановит возможное дальнейшее повреждение яичек, вызванное этим заболеванием, и у большинства мужчин приведет к улучшению параметров спермы [Goldstein M. et al., 1992], функции клеток Лейдига в связи с повышением уровня ТС и, как следствие, к улучшению качества спермы из-за снижения повреждения ДНК [Della Morte E. et al., 2002; Lewis S. E. M. et al., 2021].

Наиболее изученным гормональным параметром с точки зрения его прогностической роли в улучшении семенной функции после лечения варикоцеле является фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Он играет ключевую роль в стимуляции сперматогенеза, являясь маркером его функционирования; повышение уровня ФСГ указывает на первичную сперматогенетическую недостаточность [Simoni M. et al., 1999]. Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ТС в сыворотке крови также часто изучались, поскольку ЛГ стимулирует клетки Лейдига вырабатывать ТС. Внутритестикулярные уровни ТС, в свою

очередь, играют решающую роль в сперматогенезе, поддерживая дифференцировку сперматоцитов в сперматозоиды [Bartlett J. M. et al., 1989; Christin-Maitre S. et al., 2022]. Таким образом, в нескольких исследованиях оценивалась роль этих гормонов как возможных биомаркеров для прогнозирования улучшения качества спермы после лечения варикоцеле. Еще в 1980-х годах исследование, проведенное среди пациентов, перенесших ВЭ, показало, что уровень ФСГ  $< 300$  нг/мл<sup>1</sup> до операции коррелировал с более высокой частотой наступления беременности в послеоперационном периоде, чем у пациентов с уровнем ФСГ выше этого диапазона [Marks J. L. et al., 1986]. Аналогичным образом исследование 168 бесплодных японских мужчин, которым была выполнена высокая перевязка семенных вен забрюшинным доступом, было обнаружено, что уровни ФСГ и ЛГ в сыворотке крови до вмешательства коррелировали с исходом беременности через 1 год после ВЭ, но при множественном регрессионном анализе было обнаружено, что только уровень ФСГ является независимым предиктором исхода [Yoshida K. et al., 2000]. В другом исследовании также было отмечено, что уровень гормонов до вмешательства (ФСГ, ЛГ и ТС) коррелировал с увеличением концентрации сперматозоидов после лечения [Okuyama A. et al., 1988]. Аналогичный вывод был сделан в ретроспективном исследовании 97 пациентов с олигозооспермией, перенесших микрохирургическую левостороннюю или двустороннюю паховую ВЭ, где авторы отметили, что у пациентов, реагирующих на лечение (те, у кого после лечения варикоцеле было обнаружено увеличение количества сперматозоидов более чем на 50 %, т. е., по крайней мере, в два раза больше, чем до лечения), уровень ФСГ был значительно ниже, чем у пациентов, не отвечавших на лечение [Kondo Y. et al., 2009]. Как однофакторный, так и многофакторный анализы показали, что уровни ФСГ и ТС в сыворотке крови до операции являются предикторами повышения концентрации сперматозоидов после лечения варикоцеле [Kondo Y. et al., 2009]. Еще одно исследование пациентов с первичным бесплодием и варикоцеле показало, что только уровень ТС до вмешательства является предиктором реакции пациентов на лечение (при нормализации, по крайней мере, одного аномального параметра сперматозоидов после восстановления) по сравнению с пациентами, которые не реагировали на лечение, с помощью однофакторного анализа, но это не подтвердилось при многофакторном анализе [Shabana W. et al., 2015]. Ретроспективное исследование 66 пациентов после ВЭ показало, что снижение уровня ФСГ в сыворотке крови до операции коррелировало с увеличением общей подвижности сперматозоидов после операции ( $r = -0,314$ ;  $p = 0,010$ ) [Madhusoodanan V. et al., 2020].

Уровни ФСГ также были исследованы в качестве возможных прогностических биомаркеров появления или извлечения сперматозоидов у пациентов с

варикоцеле и необструктивной азооспермией (НОА), однако результаты оказались противоречивыми. Исследование, проведенное на 23 пациентах с НОА и варикоцеле, перенесших склерозэмболизацию, показало, что в группе пациентов, у которых уровень ФСГ  $< 10,06$  мМЕ/мл<sup>-1</sup>, в 82,0 % случаев выявлялись эякулированные сперматозоиды со специфичностью 81,8 % и чувствительностью 83,3 % [D'Andrea S. et al., 2015]. И наоборот — в других исследованиях сообщалось о независимости анализа сперматозоидов от уровня ФСГ [Abdel-Meguid T. A., 2012; Birowo P. et al., 2022]. В одной из работ был сделан вывод, что только гистологическое исследование яичек перед ВЭ могло предсказать, какую пользу пациентам с НОА принесет лечение варикоцеле [Abdel-Meguid T. A., 2012]. Этот результат согласуется с метаанализом пяти исследований с участием 90 пациентов, в которых гистологическое исследование яичек оценивалось перед лечением варикоцеле.

Elzanaty S. продемонстрировал, что только наличие гипосперматогенеза или задержки созревания сперматозоидов при гистологическом исследовании позволяет прогнозировать их восстановление у пациентов с НОА, перенесших операцию по удалению варикоцеле [Elzanaty S., 2014]. Эти результаты подтверждают (в соответствии с клиническими рекомендациями), что не существует биохимических и клинических параметров, позволяющих прогнозировать восстановление сперматозоидов при НОА у больных варикоцеле после лечения. Поэтому пациентам такого типа, по мнению авторов, не следует рекомендовать данную тактику [Schlegel P. N., 2020].

В последнее время большой интерес вызывает изучение уровня ингибина В. Этот гликопротеин регулирует сперматогенез, оказывая отрицательное влияние на выработку ФСГ, и является маркером функции клеток Сертоли и, следовательно, сперматогенеза [Pierik F. H. et al., 1998]. Исследование, проведенное с участием 60 подростков с варикоцеле и 40 здоровых лиц контрольной группы, показало, что уровень ингибина В в сыворотке крови у первых был ниже, чем у вторых. После ВЭ наблюдалось повышение уровня ингибина В, что подтверждает роль этого гормона как до, так и после операции для оценки влияния ВЭ на функцию яичек; это подчеркивает необходимость раннего восстановления для предотвращения повреждения яичек и бесплодия [Molinaro F. et al., 2016]. В других исследованиях также наблюдалось повышение уровня ингибина В, связанное с улучшением показателей сперматозоидов после лечения варикоцеле [Ozden C. et al., 2008, Di Bisceglie C. et al., 2007]. В нескольких опубликованных исследованиях, посвященных прогностическому значению уровня ингибина В для улучшения качества спермы до вмешательства, были сделаны противоречивые выводы. Одно из них показало, что у пациентов с высоким уровнем ингибина В в сыворотке крови наблюдалось

значительное увеличение концентрации сперматозоидов и их нормальная морфология через 6 месяцев после операции [Dadfar M. et al., 2010]. В другом сообщалось, что уровень ингибина В перед вмешательством у пациентов, проходящих лечение, у которых концентрация сперматозоидов улучшилась (количество до операции  $<1 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>,  $1 \times 10^6$ – $5 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>,  $5 \times 10^6$ – $10 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> и  $10 \times 10^6$ – $20 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>, а после увеличились до  $>5 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>,  $10 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>,  $20 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> и вдвое превышало предоперационное значение), был выше, чем у пациентов, у которых концентрация не улучшалась [Fujisawa M. et al., 2001]. Это различие не было статистически значимым. Авторы наблюдали, что в группе пациентов, у которых уровень ингибина В повысился после операции, показатель улучшения качества спермы составил 60 % по сравнению с 23 % у пациентов без каких-либо изменений концентрации гормонов после операции. Это указывает на то, что повышение уровня ингибина В в сыворотке крови после ВЭ является полезным маркером для оценки улучшения функции яичек после ВЭ [Fujisawa M. et al., 2001].

Оценка гормонального фона, по-видимому, важна для отбора пациентов для лечения варикоцеле. Существует много свидетельств в пользу прогностической роли уровня ФСГ несмотря на отсутствие качественных исследований. Исследования характеризуются высокой гетерогенностью популяции и предвзятостью при отборе пациентов, но уровни гонадотропина и ТС у пациентов в разных исследованиях различаются, что затрудняет сравнение результатов. Необходимы более качественные исследования для выяснения роли сывороточного уровня ингибина В. Эта тема все еще не раскрыта в основных зарубежных руководствах [Minhas S. et al., 2021; Schlegel P. N., 2020] и заслуживает дальнейшего изучения научным обществом.

**Роль предоперационных параметров сперматозоидов.** В клинических рекомендациях Российской Федерации, ЕАУ и ААУ/АОРМ указано, что лечение варикоцеле должны проходить только бесплодные пациенты с аномальными показателями сперматозоидов, однако четко не указано, какие именно параметры следует учитывать при принятии решения и является ли тяжесть изменений полезной для прогнозирования эффективности лечения [Minhas S. et al., 2021; Schlegel P. N., 2020].

В нескольких исследованиях оценивалась концентрация сперматозоидов [Samplaski M. K. et al., 2014; Shabana W. et al., 2015; Rodriguez Peña M. et al., 2009; Peng J. et al., 2015]. Например, в исследовании 202 пациентов, перенесших ВЭ, после лечения было отмечено, что повышенная концентрация сперматозоидов была обнаружена только у пациентов с нормальной концентрацией сперматозоидов или умеренной олигозооспермией до операции, в то

время как у пациентов с тяжелой олигозооспермией увеличения не наблюдалось [Rodriguez Peña M. et al., 2009]. Samplaski M. K. и соавт. (2014) в своих номограммах отметили, что концентрация сперматозоидов полезна для прогнозирования улучшения состояния сперматогенеза после вмешательства. В другом исследовании с участием 66 пациентов сообщалось о положительной прогностической роли концентрации сперматозоидов до вмешательства и в послеоперационный период [Madhusoodanan V. et al., 2015]. Исследование, проведенное с участием 145 пациентов с клинически выраженным варикоцеле и бесплодием продолжительностью более 1 года, также показало, что концентрация сперматозоидов до вмешательства  $> 20 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> свидетельствовала о более высокой спонтанной беременности после операции (как с помощью однофакторного, так и с помощью многомерного анализа) [Peng J. et al., 2015]. Этот результат также наблюдался в исследовании с участием 102 пациентов с тяжелой олигозооспермией, перенесших ВЭ, которое показало, что единственным параметром, который до вмешательства предсказывал улучшение качества спермы и достижение спонтанной беременности после восстановления, была концентрация сперматозоидов [Enatsu N. et al., 2014]. Эта корреляция между концентрацией сперматозоидов и снижением вероятности улучшения состояния после вмешательства или наступления беременности, возможно, объясняется обратной корреляцией между концентрацией сперматозоидов и риском генетических аномалий. Чем ниже концентрация сперматозоидов, тем выше вероятность наличия генетических отклонений, и, следовательно, польза, которую можно получить от лечения варикоцеле, меньше [Krausz S. et al., 2018]. В некоторых исследованиях не было обнаружено корреляции между концентрацией сперматозоидов до вмешательства и улучшением их качества после [Kondo Y. et al., 2009], или вероятностью самопроизвольной беременности [Shomarufov AB. et al., 2021] после лечения, что позволяет предположить, что сперматозоиды до вмешательства были активны и одной концентрации недостаточно для прогнозирования улучшения состояния после лечения.

В нескольких исследованиях была проанализирована прогностическая сила общей концентрации сперматозоидов (ОКС) до вмешательства для улучшения качества спермы и достижения спонтанной беременности после лечения варикоцеле. Важность ОКС обусловлена доказательствами того, что ее уровни лучше коррелируют с возможностью наступления самопроизвольной беременности, чем классические показатели параметров спермы ВОЗ. В частности, ОКС, превышающая  $5 \times 10^6$ , позволяет прогнозировать, что у пациентов с большей вероятностью наступит самопроизвольная беременность, чем у па-

циентов с более низким уровнем, которые были бы рекомендованы для проведения ВРТ [Hamilton J. A. et al., 2015]. У пациентов с варикоцеле М. К. Samplaski и соавт. (2014) показали, что значения ОКС, полученные до лечения, являются предиктором увеличения концентрации и подвижности сперматозоидов после ВЭ. В другом исследовании, в котором приняли участие 66 пациентов, перенесших ВЭ, пациенты по уровню ОКС были разделены на три группы. Логистическая регрессия продемонстрировала положительную корреляцию между более высокой ОКС до и вероятностью ее увеличения у пациентов после операции [Madhusoodanan V. et al., 2020]. Liu X. и соавт. (2022) наблюдали в когорте из 460 пациентов, перенесших микрохирургическую ВЭ, что более высокие значения ОКС до операции были связаны с большей вероятностью (ОШ: 2,422; 95 % ДИ: 1,978–2,966;  $p < 0,001$ ) улучшения качества сперматозоидов после восстановления (улучшение ОКС более чем на 50 % через 6 месяцев после операции). Shomarufov A. B. и соавт. (2021) продемонстрировали, что у прооперированных пациентов, у которых наступила самопроизвольная беременность, показатель ОКС до операции был значительно выше, чем у пациентов, у которых этого не произошло. Исследование, в котором приняли участие 540 пациентов с варикоцеле и бесплодием в анамнезе, перенесших микрохирургическое вмешательство, показало, что вероятность самопроизвольной беременности после лечения коррелировала с увеличением ОКС до операции [Cayan S. et al., 2002]. Степень улучшения ОКС после лечения также является показателем самопроизвольной беременности [Di Bisceglie C. et al., 2007; De Win G. et al., 2021]. Все эти данные подтверждают, что измерение ОКС полезно у пациентов с варикоцеле и позволяет прогнозировать как улучшение качества спермы, так и возможность наступления беременности [Shomarufov A. B. et al., 2023].

В литературе есть указания на то, что подвижность сперматозоидов является прогностическим параметром улучшения сперматогенеза после ВЭ. Shabana W. и соавт. (2015) продемонстрировали на пациентах с варикоцеле II и III степени, что показатели прогрессирующей подвижности, по данным кривых РОК, являются прогностическими факторами для пациентов, у которых улучшилось бы качество сперматозоидов при исходном уровне выше 18 %. Аналогичным образом М. К. Samplaski и соавт. (2014) в своих номограммах отметили, что подвижность сперматозоидов до вмешательства была параметром, предсказывающим улучшение подвижности сперматозоидов после коррекции.

В другом ретроспективном исследовании, в котором приняли участие 93 пациента с клиническим варикоцеле и бесплодием в анамнезе, исходная общая

подвижность сперматозоидов ( $p = 0,024$ ) была одним из параметров, позволяющим прогнозировать наступление беременности после операции [Shomarufov A. B. et al., 2021]. Аналогичный вывод был сделан Ren W. и соавт., (2020) в исследовании 196 бесплодных пациентов, перенесших лапароскопическую ВЭ, в котором прогрессирующая подвижность до операции, превышающая 30 %, была независимым предиктором возможности достижения спонтанной беременности после лечения варикоцеле как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Однако даже в этом случае (что касается концентрации сперматозоидов) некоторые исследования не выявили прогрессирующую подвижность как параметр, предсказывающий реакцию на лечение варикоцеле. Enatsu N. и соавт. (2014) наблюдали, что прогрессирующее снижение подвижности на 30 % не было прогностическим у пациентов с тяжелой олигозооспермией ( $5 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup>), у которых улучшилось качество спермы (у тех, у кого наблюдалось значительное улучшение подвижности сперматозоидов и увеличение концентрации сперматозоидов от  $<1 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> до  $5 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> или от  $1 \times 10^6$ - $5 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> до  $10 \times 10^6$  мл<sup>-1</sup> после хирургического вмешательства), или с достигнутой спонтанной беременностью после лечения.

В нескольких исследованиях оценивалось, является ли предоперационная морфология сперматозоидов показателем улучшения состояния сперматозоидов после лечения варикоцеле. Samplaski M. K. и соавт. (2014) обнаружили, что предоперационная морфология помогает прогнозировать улучшение подвижности сперматозоидов и нормальную морфологию. В другом исследовании бесплодных пациентов с варикоцеле нормальная морфология сперматозоидов коррелировала с возможностью самопроизвольной беременности при однофакторном анализе, хотя это не было подтверждено многофакторным анализом. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностического потенциала морфологии сперматозоидов [Zini A. et al., 2008].

**Роль других маркеров.** Недавний метаанализ 29 исследований, в которых приняли участие 1491 пациент с бесплодием, показал, что после лечения варикоцеле как микрохирургическими, так и немикрохирургическими субингвинальными методами наблюдалось снижение ФДС по сравнению с показателями до лечения. Его улучшение не было связано со значениями ФДС до лечения, что позволяет предположить, что снижение ФДС происходит после восстановления как у пациентов с нормальным, так и с аномальным предоперационным уровнем [Cannarella R. et al., 2024]. Abdelbaki S. A. и соавт. (2017) продемонстрировали на 60 пациентах с варикоцеле, перенесших паховую ВЭ, более низкие предоперационные значения ФДС по сравнению с увеличением после операции (увеличение  $> 50$  %). Регрессионный анализ выявил, что ФДС является независимым предиктором улучшения состояния после ВЭ. Однако

в большинстве исследований приводятся значения ФДС до и после операции; исследований, сравнивающих послеоперационный ФДС с таковым у пациентов с варикоцеле, не получавших лечения, недостаточно. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностической роли этого параметра.

В этой области растет интерес к протеомике. Очевидно, что в семенной плазме пациентов с варикоцеле экспрессируется большее количество белков, участвующих в окислительном стрессе, чем у пациентов без него. Это подчеркивает важность окислительного стресса в патогенезе повреждения сперматозоидов у пациентов. Данные подкрепляются доказательствами того, что после лечения варикоцеле экспрессия семенных белков изменяется за счет снижения уровня тех, которые участвуют в окислительном стрессе и воспалении, и повышения тех, которые оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие [Cannarella R. et al., 2020]. На сегодняшний день лишь немногие исследования посвящены различиям в протеомном профиле пациентов, ответивших на лечение варикоцеле, и пациентов, не ответивших на лечение. В группе из 20 пациентов, перенесших операцию по устранению варикоцеле, Samargo M. и соавт. (2019) наблюдали после ВЭ более высокую экспрессию 91 белка, чем до нее, а также у 8 пациентов, у которых наблюдалось улучшение качества спермы, экспрессия антиоксидантных белков была выше, чем у тех, у кого этого не происходило. Еще у 8 пациентов, у которых наблюдалось улучшение качества спермы, проявлялась большая экспрессия провоспалительных белков. В логистической регрессии значения трипептидилпептидазы-1 (белка, который уменьшает количество свободных радикалов кислорода и уровень экспрессии которого был в три раза выше у пациентов с улучшенным состоянием) сыграли прогностическую роль в улучшении состояния после операции [Samargo M. et al., 2019].

Различные виды лечения варикоцеле заслуживают отдельного обсуждения, и в нескольких исследованиях были проанализированы различия в репродуктивных результатах при применении нескольких методов, а метаанализы позволили оценить, является ли какой-либо метод более эффективным для лечения. Один из метаанализов 36 исследований показал, что микрохирургическая коррекция связана с большей вероятностью самопроизвольной беременности после операции и меньшим риском хирургических осложнений, чем другие хирургические методы и склероземболизация. Этот метаанализ представлял собой простую агрегацию данных без взвешивания различных исследований, хотя в исследованиях такого типа, где сравниваются различные вмешательства, предпочтителен сетевой анализ для оценки различий. Это ограничивает интерпретацию данного исследования [Cayan S. et al., 2009].

В другом метаанализе четырех РКИ также был сделан вывод, что микрохирургия может быть связана с более благоприятными исходами, однако авторы подчеркивают неоднородность изучаемой популяции, а также отсутствие хорошо спланированных РКИ для анализа различий в результатах между видами лечения [Baazeem A. et al., 2011]. В последнем Кокрейновском обзоре указано, что доказательства являются недостаточными для того, чтобы сделать окончательный вывод о превосходстве хирургического лечения над лучевым и наоборот. Микроскопическое субингвальное лечение, вероятно, повышает вероятность наступления беременности и снижает риск рецидива варикоцеле по сравнению с другими хирургическими методами лечения [Persad E. et al., 2021]. Отсутствие качественных данных позволяет предположить, что все различные методы могут считаться одинаково эффективными для лечения. Действительно, ни один из основных руководящих принципов не предполагает предпочтения к определенному хирургическому подходу. Как в руководстве ЕАУ, так и в руководстве ААУ/ASRM указывается, что микрохирургический подход может быть связан с более высокой частотой наступления беременности и более низкой частотой осложнений, но оба руководства сходятся во мнении о низком качестве исследований, включенных в метаанализы, анализирующие данную тему, что не позволяет им дать рекомендации по этому вопросу [Minhas S. et al., 2021; Schlegel P. N., 2020].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, выявлено, что не существует однозначных параметров, по которым можно было бы предсказать, какую пользу принесет пациентам ВЭ. При оценке улучшения показателей спермы исследования часто расходятся в интерпретации улучшения. Действительно, некоторые считают это статистически значимой разницей в показателях до и после восстановления. Другие полагают, что улучшение — это восстановление показателей сперматозоидов в пределах контрольного диапазона, рекомендованного ВОЗ, или достижение определенных пороговых значений. Путаница становится еще большей, когда в качестве результата принимается улучшение качества спермы или достижение самопроизвольной беременности. Хотя достижение самопроизвольной беременности является параметром, который с клинической точки зрения лучше всего ассоциируется с успехом лечения варикоцеле. Но на него сильно влияет женский фактор, который часто не учитывается должным образом в упомянутых выше исследованиях. Такие параметры, как возраст, индекс массы тела и овариальный резерв матери (оцениваемые как по показателям антимюллеровых гормонов, так и по количеству фолликулов), часто не оцениваются или указываются неадекватно в исследованиях, что делает невозможным с уверенностью установить, корректируются ли полученные результаты с учетом этих факторов. В связи с этим ОКС мог

бы стать результатом, на котором можно было бы сосредоточить исследования в будущем. Действительно, он способен предсказать возможность самопроизвольной беременности, не подвергаясь влиянию женского фактора [Hajder M. et al., 2016]. Кроме того, различия между исследованиями в популяции с точки зрения возраста, объема яичек, степени варикоцеле, типа выполненной ВЭ, гормональных показателей, времени, прошедшего с момента ВЭ, а также оценка параметров сперматозоидов приводят к появлению важной неоднородности в литературе, которая помогает объяснить различия в результатах между исследованиями. Это затрудняет составление окончательного заключения по каждому из возможных прогностических параметров и подчеркивает необходимость проведения хорошо спланированных исследований.

Так, чтобы прогнозировать улучшение качества спермы, вероятно, необходима сложная комбинация некоторых параметров, и здесь использование методов искусственного интеллекта может оказаться важным. Искусственный интеллект успешно используется в различных областях андрологии, таких как диагностическая визуализация опухолей и ее чувствительность, а также в хирургии или при создании алгоритмов принятия решений [Ghayda R. A. et al., 2024]. Только в одном исследовании использовался алгоритм машинного обучения для прогнозирования пациентов, которым может быть полезно лечение варикоцеле. В этом исследовании были собраны данные от 240 пациентов из двух разных когорт; одна была использована для создания алгоритма, а вторая — для его проверки и изучения прогностических возможностей. Авторы продемонстрировали, что, используя комбинацию клинических, лабораторных данных и данных о параметрах сперматозоидов, они получили алгоритм, способный правильно прогнозировать с чувствительностью 86,7 % пациентов с варикоцеле, которым было проведено вмешательство. Параметром, использованным авторами для оценки улучшения, был ОКС. В модели подчеркивалась важность уровня ФСГ в сыворотке крови и наличия или отсутствия ДВ в качестве других фундаментальных факторов прогнозирования. Эффективность, полученная с помощью этой модели, была выше, чем при использовании обычных моделей логистической регрессии, что указывает на возможный потенциал этого подхода в будущем [Ory J. et al., 2022]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы продемонстрировать эффективность этого алгоритма, выявить другие алгоритмы с более высокой производительностью или принять во внимание другие параметры.

В заключение хотелось бы указать, что еще многое предстоит понять о наилучшем лечении пациентов с варикоцеле. Основные рекомендации научных обществ сходятся во мнении о необходимости лечения бесплодных пациентов с клиническим варикоцеле и аномальными значениями параметров

сперматозоидов, но не предписывают врачам выявлять среди этой категории пациентов тех, кому восстановление могло бы принести наибольшую пользу. Некоторые параметры, такие как уровень ФСГ в сыворотке крови и степень нарушения качества спермы, могут быть полезными фильтрами при оценке состояния этих пациентов. Хотя для подтверждения данных большого числа наблюдательных исследований по этой теме необходимы высококачественные исследования. Пациенты с повышенным уровнем ФСГ и значительным снижением ОКС, по-видимому, наименее подходят для лечения с целью достижения положительных результатов. Даже УЗИ, которые в рекомендациях не рассматриваются в качестве первой линии перед лечением варикоцеле, могут многое добавить к прогнозированию ответа на терапию. Необходимы РКИ и крупные проспективные исследования, чтобы подтвердить их роль в оценке состояния пациентов с варикоцеле.

Аналогичным образом необходимы РКИ для оценки того, какой из методов лечения связан с большей вероятностью успеха и, следовательно, с лучшим исходом. Важны дальнейшие исследования для подтверждения возможной роли других параметров, таких как экспрессия специфических белков в семенной плазме или прогностическая роль ФДС у пациентов до начала лечения. Кроме того, использование искусственного интеллекта могло бы помочь объединить информацию, полученную при клиническом, лабораторном/гормональном и ультразвуковом обследовании пациентов, что позволило бы идентифицировать «перспективных» больных, что, в свою очередь, снизило бы частоту ненужного и неэффективного лечения.

## ГЛАВА 7. ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ, КОНСЕНСУСЫ ДИАГНОСТИКИ И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ

Предложенные несколько различных клинических [Dubin L. et al., 1970] и ультразвуковых классификаций по варикоцеле, к сожалению, не отражают все аспекты, и однозначного консенсуса до сих пор не достигнуто, что, очевидно, также приводит к трудностям при сравнительном анализе [Freeman S. et al., 2020]. Согласно четвертому изданию классификации ВОЗ [ВОЗ, 2023] существует три степени варикоцеле в зависимости от его тяжести (от 1-й до 3-й), без учета значения диаметра вены или ультразвуковых признаков рефлюкса с измерением скорости. Однако Sarteschi L. и соавт. (1993) описывают классификацию на основании УЗИ, состоящую из пяти степеней в зависимости от наличия расширенных вен в положении лежа и/или стоя, анатомической связи расширенных вен с яичком, характеристик рефлюкса и размера яичка. Cavallini G. и соавт. (2019) сосредоточились на степени варикоцеле и степени рефлюкса, показав, что хирургическое вмешательство для улучшения ОАТ и, следовательно, повышения шансов на успешное ЭКО следует проводить при варикоцеле II и III степени по шкале Дубина и Амелара с постоянным венозным рефлюксом при дуплексном доплеровском исследовании. Кроме того, не было достигнуто общего консенсуса относительно необходимости УЗИ при диагностике варикоцеле: с одной стороны, рекомендации AAY/ASRM утверждают, что УЗИ мошонки не следует регулярно выполнять при первичном обследовании бесплодного мужчины; с другой стороны, рекомендации EAУ, в соответствии с рабочей группой Европейского общества урогенитальной радиологии по визуализации мошонки и полового члена, считают доплерографию мошонки необходимой, если физикальное обследование не дает результатов или после лечения варикоцеле анализ спермы остается неудовлетворительным для выявления рецидивного варикоцеле [Minhas S. et al., 2021; Schlegel P. N. et al., 2021; Su J. S. et al., 2021].

Варикоцеле может вызывать нарушения сперматогенеза, приводящие к изменению параметров спермы, привести к нарушениям в развитии и росте пораженного яичка и, в редких случаях, к таким симптомам, как дискомфорт и боль, а также, крайне редко, к разрыву вен с образованием гематомы [Кадыров З. А., 2006; Dieamant F. et al., 2017]. У мужчин с варикоцеле, как правило, повышена доля сперматозоидов с фрагментацией ДНК, снижены общее количество сперматозоидов, прогрессивная подвижность сперматозоидов, жизнеспособность сперматозоидов и повышена доля аномальных форм по сравнению с контрольными группами [Franco A. et al., 2014]. Точная патофизиология и, в частности, причинно-следственная связь между наличием варикоцеле и

отклонениями в анализе спермы до конца не установлены [Agarwal A. et al., 2023]. Однако систематический обзор и метаанализ Crestani A. и соавт. (2016) приводят убедительные доказательства положительного влияния варикоцеле на улучшение стандартных показателей спермы у бесплодных мужчин с клиническим варикоцеле [Crestani A. et al., 2016].

Роль лечения варикоцеле в улучшении показателей спермы и, что наиболее важно, в повышении вероятности наступления беременности и рождения живых детей, другими словами, в повышении мужской фертильности, была и остается предметом обсуждения среди специалистов.

Несмотря на многочисленность работ об улучшении фертильности и повышении вероятности наступления беременности после ВЭ при правильном отборе пациентов [Takahara H. et al., 1991; Shah R. et al., 2023; Çayan S. et al., 2009] некоторые исследования и метаанализ отрицают положительное влияние ВЭ на фертильность пациентов [Evers J. L. H. et al., 2003; Abdel-Meguid T. A. et al., 2011]. По этой причине исследование, в котором приняли участие 574 эксперта из 59 стран, выявило значительные разногласия по поводу лечения варикоцеле и низкую приверженность рекомендациям [Takahara H. et al., 1991]. Все это побудило специалистов к тщательному отбору пациентов при наличии определенных условий и показаний для оперативного лечения варикоцеле, что отражается в рекомендациях урологических ассоциации [Colpi G. M. et al., 2006; Minhas S. et al., 2021].

В настоящее время, наряду со стандартной ситуацией, имеются не до конца изученные и спорные моменты оперативного лечения варикоцеле, в частности лечение детей и подростков, бесплодных пар с ОАТ и ФДС, при азооспермии, при гипогонадизме, перед ВРТ, при субклиническом варикоцеле, при двустороннем варикоцеле и др.

### **7.1. Дискуссионные аспекты УЗ-диагностики варикоцеле**

Данные опроса показали, что большинство врачей (70,4 %; 404/574) поставили диагноз «варикоцеле» на основании клинических данных и подтверждения с помощью дуплексного УЗИ, в то время как 18,6 % (107/574) поставили диагноз только на основании физического осмотра. Однако 9,9 % (57/574) использовали только визуализацию для диагностики варикоцеле, а некоторые использовали клинические данные в сочетании с термографией или венографией [Shah R. et al., 2023]. В то время как 18,6 % респондентов полагаются исключительно на физический осмотр при постановке диагноза, большинство регулярно подтверждают свой диагноз с помощью УЗИ, даже несмотря на то что это не указано в рекомендациях. Возможные причины такого

широкого использования УЗИ для подтверждения клинически диагностированного варикоцеле заключаются в получении большей информации при этом обследовании. Интересно, что 10 % опрошенных врачей по-прежнему ставят диагноз «варикоцеле» только на основании УЗИ. Это противоречит рекомендациям руководства, в которых говорится, что УЗИ не показано, если нет пальпируемого клинического варикоцеле, поскольку субклиническое варикоцеле не требует коррекции [Shah R. et al., 2023].

Примерно треть респондентов не проводят УЗИ самостоятельно. Из 391 респондента 56,0 % (219 респондентов) сообщили, что для диагностики варикоцеле они используют диаметр вены 3 мм, в то время как 29,4 % использовали диаметр вены 2,5 мм, а 11,3 % — 2 мм. Пороговое значение  $> 4$  мм использовалось в 3,3 % случаев. Анализ подгрупп показал, что врачи, прошедшие специальную подготовку по мужскому бесплодию или имеющие более 10 лет опыта, чаще сами проводили УЗИ и использовали диаметр вены 3 мм в качестве порогового значения для диагностики варикоцеле [Shah R. et al., 2023].

В рекомендациях ЕАУ (10.3.6.1.2) также говорится, что «лечение варикоцеле по-прежнему в основном основывается на физикальном обследовании», но они также предлагают использовать УЗИ, когда «пальпация мало информативна» или когда подозревается рецидив или сохраняется варикоцеле из-за отсутствия улучшения показателей спермы после ВЭ. В них также говорится, что «при принятии решения о лечении можно использовать убедительные доказательства рефлюкса и диаметра вен». Диагноз «варикоцеле» ставится при диаметре самой крупной вены 3 мм и более, измеренном в любом месте в вертикальном положении во время пробы Вальсальвы, и при венозном рефлюксе продолжительностью более 2 секунд.

В рекомендациях ААУ/АОРМ (утверждение 21) говорится, что «не следует регулярно использовать ультразвуковое исследование для диагностики предполагаемого варикоцеле», и рекомендуется диагностировать варикоцеле только на основании физического осмотра, а сонографию проводить только в том случае, если физический осмотр затруднён. Кроме того, (пункт 21) указано, что для ультразвуковой диагностики варикоцеле необходимо наличие нескольких вен диаметром более 3 мм и изменение направления кровотока во время пробы Вальсальвы, и не содержится никаких других технических рекомендаций.

По мнению экспертов, с учетом отсутствия доказательств, подтверждающих эффективность лечения субклинического варикоцеле, диагноз «варикоцеле» должен основываться в первую очередь на физикальном обследовании, а не только на визуализации. Регулярное УЗИ для выявления варикоцеле у

каждого мужчины с нарушением фертильности, независимо от результатов физикального обследования, не является обоснованным. Его целесообразно использовать при трудностях во время осмотра и пальпации (например, из-за плотной мошонки или толстого семенного канатика), а также для подтверждения рецидива или диагноза, когда клинические данные неоднозначны (мнения экспертов по этому вопросу разделились: одни рекомендовали УЗИ для подтверждения клинического диагноза варикоцеле I степени, в то время как другие считали, что диагноз должен быть исключительно клиническим). Некоторые эксперты рекомендовали УЗИ для оценки степени рефлюкса при клиническом варикоцеле и учитывали это при принятии решения о рекомендации хирургического вмешательства [Shah R. et al., 2023].

Обсуждая диагностические УЗИ-параметры и диаметр вен для подтверждения варикоцеле, в литературе приводятся разные размеры вен. Эти различия могут быть связаны с разными положениями тела при обследовании (лежа или стоя), обследованием в состоянии покоя или с применением пробы Вальсальвы, а также с разными местами измерения (относительно яичка или семенного канатика). Порог в 3 мм для диаметра вены во время пробы Вальсальвы широко используется в научной литературе для диагностики варикоцеле [Hoekstra T. et al., 1995; Pilatz A. et al., 2011]. Однако на практике наблюдаются значительные различия: 40,6 % респондентов диагностируют варикоцеле даже при диаметре вены менее 3 мм. Это подтверждается исследованиями, обращающими внимание на диагностическую ценность вен меньшего диаметра. М. Karami и соавт., (2014) определили 2,65 мм как пороговый показатель для дифференциации пациентов с клиническим варикоцеле от здоровых людей с высокой чувствительностью и специфичностью. Однако нет исследований, подтверждающих 2 мм в качестве порогового значения, которое использовали 11,2 % респондентов. Наличие постоянного рефлюкса в семенной вене также было предложено в качестве полезного доплеровского признака, который предсказывает улучшение после ВЭ [Cavallini G. et al., 2019].

По мнению экспертов, чтобы избежать значительных расхождений в диагностике варикоцеле с помощью УЗИ и обеспечить единообразие диагностики и лечения целесообразно использовать принятие рекомендаций ЕАУ по диагностике варикоцеле с помощью УЗИ, как указано выше. УЗИ следует проводить в вертикальном положении, во время пробы Вальсальвы, в фиксированном положении яичка и с измерением венозного рефлюкса. Неправильное использование УЗИ и отсутствие единого мнения о пороговых значениях, используемых для диагностики клинического варикоцеле, могут привести к гипердиагностике ранних стадий и ненужным операциям, а также к путанице в отношении результатов лечения варикоцеле I степени [Shah R. et al., 2023].

## 7.2. Варикоцелеэктомия у детей и подростков

Несмотря на угрозу нормального роста яичек и нарушение процесса сперматогенеза и эффективности ВЭ с целью профилактики повреждения яичек [Çayan S. et al., 2007] до сих пор нет единого мнения о конкретных показаниях для лечения варикоцеле у подростков. Трудности исследования эякулята в педиатрической практике побуждают специалистов ориентироваться на уменьшение объема яичка, что отражено на клинических рекомендациях [Çayan S. et al., 2017].

Исследование, проведенное Çayan S. и соавт. (2017) у 408 подростков (в возрасте 12–19 лет) с клиническим варикоцеле, где сравнивались пациенты после микрохирургической ВЭ с группой наблюдения, выявило значительное увеличение числа родов, сокращение времени до зачатия и отсутствие необходимости в дополнительном лечении для зачатия после операции, по сравнению с группой наблюдения. В частности, у пациентов с варикоцеле, которым была проведена микрохирургическая операция по коррекции варикоцеле, показатели спермы улучшились, а вероятность установления отцовства увеличилась в 3,63 раза по сравнению с контрольной группой [Silay M. S. et al., 2019].

В метаанализе, проведенном Silay M. S. и соавт. (2019) по лечению варикоцеле у подростков, говорится, что «существуют умеренные доказательства эффективности лечения варикоцеле у детей и подростков с точки зрения объема яичек и концентрации сперматозоидов. Текущие данные не демонстрируют превосходства какого-либо из хирургических/интервенционных методов в отношении успешности лечения. Отдаленные результаты, включая отцовство и фертильность, по-прежнему остаются неизвестными» [Elder J. et al., 2019]. В редакционной статье Elder J., опубликованной по этой теме, делается вывод, что РКИ необходимы для того, чтобы «предотвратить потенциально опасный случай, который требует ВЭ, и в то же время избежать ненужных вмешательств при широко распространенном заболевании» [Lacerda J. I. et al., 2011].

Согласно действующим рекомендациям ЕАУ, варикоцеле следует лечить при наличии гипотрофии яичек (разница в размерах более 20 %), дополнительного заболевания яичек, влияющего на фертильность, при болевом синдроме и ухудшении качества спермы. Согласно другому исследованию, ВЭ у подростков также может быть связана с повышением целостности ДНК сперматозоидов и митохондриальной активности [Cannarella G. et al., 2019]. На основе имеющихся данных все эти признаки подробно рассматриваются в обзоре Cannarella G. и соавт. (2019), в котором создана блок-схема лечения варико-

коцеле у детей и подростков: консервативное лечение может быть рекомендовано пациентам с пиковой скоростью ретроградного кровотока менее 30 см/с, асимметрией яичек менее 10 % и отсутствием признаков аномалий спермы и гормонов; пациентам с асимметрией яичек 10–20 %, или пиковой скоростью ретроградного кровотока 30–38 см/с, или аномалиями спермы может потребоваться тщательное наблюдение. В случае нарастание гипотрофии или отсутствия восстановления сперматозоидов следует предложить лечение варикоцеле. Наконец, лечение может быть предложено при болевом синдроме, асимметрии объема яичек  $\geq 20$  %, пиковой скорости ретроградного кровотока  $> 38$  см/с, бесплодии и гипотрофии яичек [Baazeem A. et al., 2011].

### **7.3. Дискуссионные аспекты варикоцелэктомии у бесплодных пар и при олигоастенотератозооспермии**

Противоречивые данные о результатах оперативного лечения варикоцеле у бесплодных пар чаще всего связывают с погрешностям в исследованиях. После метаанализа J. L. Evers и соавт. (2003), в котором утверждалось, что лечение варикоцеле не влияет на улучшение фертильности у пар, было опубликовано множество новых исследований, в том числе РКИ, глобальные консенсусные опросы и метаанализы, которые также продемонстрировали значительную роль лечения в улучшении параметров спермы и повышении частоты наступления беременности [Takahara H. et al., 1991; Marmar J. L., et al., 2007; Kroese A. C. et al., 2013; Shah R. et al., 2023]. В 2012 г. Evers J. L. и соавт. опубликовали новый метаанализ, в котором был сделан вывод, что лечение варикоцеле у мужчин из пар при отсутствии других причин субфертильности может повысить шансы пары на беременность [Çayan S. et al., 2009]. В метаанализе Marmar J. L. и соавт. (2007) в поддержку этой гипотезы сообщили, что частота беременностей у женщин, чьи мужчины прошли хирургическое лечение, составила 33 % (31 из 96) по сравнению с 15,5 % (27 из 174) у женщин, чьи мужчины не проходили лечение, что соответствует ОШ 2,87 (95%; ДИ 1,33–6,20). Анализ включал два рандомизированных и три обсервационных исследования с участием бесплодных мужчин с аномальным анализом спермы и пальпируемым варикоцеле [Persad E. et al., 2021]. Эти данные согласуются с результатами другого рандомизированного контролируемого исследования, проведенного Т. А. Abdel-Meguid и соавт. (2011), в котором сообщалось о схожем соотношении шансов наступления спонтанной беременности после ВЭ (ОШ 3,04; 95% ДИ 1,33–6,95) [Shah R. et al., 2023].

В целом имеющиеся данные подтверждают положительное влияние ВЭ на исходы беременности. Это подтверждает и критика Кохрейновских обзоров, отрицающих положительное влияние ВЭ, за то, что в них были включены мужчины с субклиническим варикоцеле и нормальными показателями спермы [Çayan S. et al., 2009]. Поэтому для преодоления этих, отчасти противоречивых, результатов необходимы РКИ с достаточным количеством участников и однородными группами пациентов.

В связи с этим ключевым моментом является правильное определение показаний к лечению варикоцеле и выбор подходящих пациентов, что приведет к значительному улучшению их фертильности.

В руководствах ЕАУ и ААУ рекомендуется лечить варикоцеле у бесплодных пар [Schlegel P. N. et al., 2021; Minhas S. et al., 2021]. Однако в отношении бесплодных пар в руководствах ЕАУ не рекомендуется лечить мужчин с нормальным анализом спермы и/или субклиническим варикоцеле (рекомендация уровня А) и рекомендуется лечить мужчин с клиническим варикоцеле, олигоспермией и невыясненным бесплодием в паре (рекомендация уровня А).

Другая группа, представляющая интерес в лечении варикоцеле, — это мужчины с ОАТ. По данным опроса 542 практикующих врача при лечении пары с первичным бесплодием и умеренной формой ОАТ с клиническим варикоцеле, 68,3 % респондентов заявили, что в качестве первой линии лечения они бы сразу приступили к ВЭ, а затем, при отсутствии улучшений, к медикаментозной терапии или ВРТ [Shah R. et al., 2023]. 26,7 % сначала попробовали бы медикаментозную терапию, прежде чем приступать к ВЭ, а 1,0 % приступили бы к ВРТ без ВЭ. Эта вариативность в подходах к выбору времени проведения ВЭ также отразилась на количестве анализов спермы, которые просматривали врачи перед проведением ВЭ. Если первый анализ спермы был неудовлетворительным и было обнаружено варикоцеле, 11 % врачей рекомендовали бы операцию сразу, а 50,3 % рекомендовали бы операцию, если бы другой анализ, сделанный в течение месяца, показал ОАТ. Однако 28 % из них подождали бы 3 месяца, прежде чем назначать повторный анализ спермы, а затем рекомендовали бы хирургическое вмешательство, если бы ОАТ сохранялась, в то время как 10,6 % заявили, что рассмотрели бы несколько результатов анализа спермы, прежде чем рекомендовать хирургическое вмешательство. Эта тенденция к раннему хирургическому вмешательству также отражается на времени, которое проходит с момента постановки диагноза и рекомендации к ВЭ. 60,5 % (328/542) респондентов заявили, что большинство их пациентов прошли ВЭ в течение 3 месяцев после постановки диагноза. Когда у пары наблюдается вторичное бесплодие, 12,0 % респондентов заявили, что на их решение повлияет возраст партнерши, но большинство (58,5 %) по-прежнему

рекомендуют ВЭ в качестве первого шага; только 1,6 % предложили сразу перейти к ВРТ. Тяжесть ОАТ не была препятствием для назначения хирургического вмешательства. В ответ на сценарий, в котором у пациента была тяжелая форма ОАТ (менее 1 ммоль/л), связанная с варикоцеле II или III степени, 73,3 % опрошенных сказали, что назначили бы операцию в качестве первой линии лечения, а 17,9 % рассмотрели бы операцию, если бы ИКСИ не помогла [Shah R. et al., 2023].

В обсуждении этой проблемы в обзоре Кохрейна [Persad E. et al., 2021] говорится, что ВЭ для мужчин с синдромом ОАТ может повысить вероятность наступления беременности, но неясно, повысится ли вероятность рождения живого ребенка. Несмотря на это мнение большинство респондентов предпочли ВЭ перед применением ВРТ и рекомендовали ВЭ в качестве первого этапа лечения в соответствии с рекомендациями. Если бы в опросе участвовали специалисты по ЭКО, они могли бы выразить другое мнение.

Однако треть респондентов посчитали, что нет необходимости торопиться с ВЭ и что полезно сначала попробовать медикаментозное лечение, прежде чем рассматривать возможность хирургического вмешательства. Это согласуется с результатами метаанализа, который показал, что, хотя антиоксиданты (АС) не улучшают показатели беременности у мужчин, перенесших ВЭ, но могут быть полезны мужчинам с неоперированным варикоцеле [Pyrgidis N. et al., 2021]. Исследование, проведенное в 2019 г., показало, что если парам дать время на естественное зачатие, не прибегая к ВЭ, особенно если они молоды, то вероятность наступления беременности при консервативном и хирургическом подходах будет одинаковой, если бесплодие длится недолго, но вероятность наступления беременности после ВЭ будет выше, если пара бесплодна более 2 лет [Giagulli V. A. et al., 2011].

Таким образом, не существует единого мнения или рекомендаций по срокам проведения ВЭ. Некоторые врачи считают, что после обнаружения варикоцеле его следует быстро устранить, чтобы предотвратить дальнейшее ухудшение сперматогенеза. Другие придерживаются более консервативного подхода, прежде чем рекомендовать ВЭ [цит. по: Shah R. et al., 2023].

Последнее Кохрейновское исследование по этому вопросу зафиксировало улучшение показателей беременности у мужчин с ОАТ, прошедших ВЭ, но неясно, повышаются ли показатели живорождения [Lara-Cerrillo S. et al., 2022].

В рекомендациях ЕАУ (10.4.3.3.2) говорится, что ВЭ приводит к значительному улучшению показателей спермы у мужчин с необструктивной олигозооспермией (НОА), и рекомендуется ВЭ для мужчин с НОА, а также для пар с «необъяснимой в других случаях субфертильностью».

В руководстве ААУ/АОРМ (пункт 25) рекомендуется проводить ВЭ при бесплодии и пальпируемом варикоцеле, связанном с «аномальными показателями спермы, за исключением мужчин с азооспермией». В более ранних руководствах ААУ/АОРМ (2012) также рекомендуется проводить ВЭ мужчинам с аномальными показателями спермы, даже если они в настоящее время не пытаются зачать ребенка.

По мнению экспертов, ВЭ — эффективная операция для лечения мужчин с ОАТ, и это отражено в мировой практике и рекомендациях ЕАУ/ААУ/АОРМ. Учитывая естественные колебания показателей спермы, возможность наступления беременности несмотря на наличие невылеченного варикоцеле и неопределенность в отношении результатов ВЭ, разумно не торопиться с операцией, если пара молода и срок бесплодия невелик (1–2 года). Однако в остальных случаях ВЭ может быть рекомендована в качестве первого шага при наличии ОАТ и клинического варикоцеле после соответствующего консультирования о вероятности положительного результата после ВЭ. Роль и продолжительность консервативного лечения у пар с варикоцеле требуют дальнейшего изучения и оценки, поскольку это может помочь отличить пары, которым можно назначить медикаментозное лечение (избегая ненужного хирургического вмешательства), от тех, которым лучше провести раннее хирургическое вмешательство [цит. по: Shah R. et al., 2023].

*При изолированной астенозооспермии 63 % респондентов обычно рекомендовали ВЭ, в то время как 22 % рекомендовали бы его в отдельных случаях.*

В рекомендациях ЕАУ/ААУ/АОРМ конкретно не указано, показана ли операция при варикоцеле у мужчин с изолированной астенозооспермией, хотя в предыдущих рекомендациях ААУ/АОРМ говорилось, что «один или несколько параметров» должны быть с отклонениями от нормы.

При обсуждении этой проблемы специалисты отмечают, что у мужчин с нормальным количеством сперматозоидов, но только с 2%-ной подвижностью, этиология и прогноз будут отличаться от таковых у мужчины с нормальным количеством сперматозоидов и 30%-ной подвижностью. У мужчин с низким нормальным количеством сперматозоидов и астенозооспермией может быть другая патология, чем у мужчин с высоким количеством сперматозоидов и астенозооспермией.

Очевидно, что варикоцеле может оказывать и негативное, и положительное влияние на подвижность и общую концентрацию сперматозоидов [Wang Q. et al., 2019]. Однако существует лишь несколько ретроспективных исследований, посвященных роли ВЭ при изолированной астенозооспермии, в которых приводятся неоднозначные результаты [Voman J. M. et al., 2008;

Cakiroglu B. et al., 2013; Okeke L. et al., 2007]. В них также не проводится различие между подгруппами, о которых говорилось выше. Таким образом, существует ограниченное количество доказательств в пользу применения ВЭ у мужчин с изолированной астенозооспермией. Однако высокая доля респондентов, поддерживающих применение ВЭ у мужчин с изолированной астенозооспермией, позволяет предположить, что несмотря на отсутствие опубликованных данных респонденты могут видеть пользу от ВЭ у таких пациентов.

Что касается мнения экспертов, то отмечено, что для оценки эффективности ВЭ при изолированной астенозооспермии необходимы дальнейшие исследования. Следует различать астенозооспермию разной степени тяжести и этиологии. До тех пор, основываясь на опыте респондентов, можно дать осторожную рекомендацию по применению ВЭ в таких случаях [Shah R. et al., 2023].

При *изолированной тератозооспермии* «41,1 % респондентов обычно рекомендовали мужчинам ВЭ, а еще 30,3 % сделали бы это в отдельных случаях» [цит. по: Shah R. et al., 2023].

В рекомендациях ЕАУ и ААУ конкретно не указано, показана ли ВЭ мужчинам с изолированной тератозооспермией. Мало работ посвящено эффективности ВЭ у мужчин с изолированной тератозооспермией, и в них сообщается о неоднозначных результатах. В то время как исследование Cakiroglu B. и соавт. (2013) не продемонстрировало улучшения морфологии сперматозоидов после ВЭ у мужчин с нормальным количеством сперматозоидов, другие ретроспективные исследования продемонстрировали улучшение морфологии сперматозоидов [Choe J. H. et al 2015]. Это улучшение, скорее всего, наблюдалось в случаях незрелых сперматозоидов и сперматозоидов с аномалиями головки [Cakan M. et al., 2008].

Таким образом, по мнению экспертов, существует мало доказательств эффективности применения ВЭ у мужчин с изолированной тератозооспермией. Однако, поскольку большинство респондентов указали, что они проводили бы ВЭ, необходимы дальнейшие исследования, чтобы можно было дать четкие рекомендации. Мономорфная тератозооспермия (макрозооспермия и глобозооспермия) имеет генетическую основу [De Brackeleer M. et al., 2008], и в таких случаях ВЭ не показана [Shah R. et al., 2023].

При *изолированной тяжелой некрозооспермии* 42,5 % респондентов регулярно рекомендовали ВЭ, а еще 27,4 % делали это в отдельных случаях [R. Shah. et al., 2023]. В рекомендациях ЕАУ и ААУ конкретно не указано, показана ли операция мужчинам с изолированной некрозооспермией.

Обсуждение специалистов часто указывает на неясности этиологии некрозооспермии [Dumont A. et al., 2017], однако ни в одном опубликованном

исследовании не оценивалась прямая роль ВЭ в улучшении состояния при изолированной некрозооспермии.

По мнению экспертов, нет никаких доказательств в пользу применения ВЭ по этому показанию. Тем не менее большинство врачей заявили, что продолжат лечение. Следовательно, те, кто применяет ВЭ у мужчин с изолированной тяжелой некрозооспермией, должны документировать и публиковать свои результаты, чтобы в будущем можно было давать рекомендации, основанные на доказательствах [Shah R. et al., 2023].

#### **7.4. Варикоцелэктомия при фрагментации ДНК сперматозоидов**

Фрагментация ДНК сперматозоидов стала важным показателем функции сперматозоидов и предиктором репродуктивных результатов. Варикоцелэктомия связана с улучшением ФДС, включая фрагментацию как одноцепочечной, так и двухцепочечной ДНК, а также с уменьшением окислительного стресса в сперме [Lira Neto F. T. et al., 2021; Ribas-Maynou J. et al., 2021; Qiu D. et al., 2021]. Два недавних метаанализа показали, что среднее снижение ФДС после ВЭ составляет 7,23 и 6,14 % соответственно [Ribas-Maynou J. et al., 2021; Yan S. et al., 2021]. Согласно исследованию, проведенному С. N. Jayasena и соавт. (2019), возможная роль лечения варикоцеле в улучшении ФДС у бесплодных пар должна привести к изменению существующих рекомендаций по лечению варикоцеле [Jayasena C. N. et al., 2019]. При этом, к сожалению, в рекомендациях признают несоответствие между их утверждениями и имеющимися данными. Например, в ААУ/АОРМ заявляют, что «нет хорошо контролируемых исследований, которые бы показали, что лечение варикоцеле снижает риск повторной потери беременности у мужчин с повышенным уровнем ФДС». Однако несколько исследований подтвердили, что ВЭ улучшает качество спермы, повышает вероятность наступления беременности и значительно снижает частоту выкидышей [Negri L. et al., 2011; Ghanaie M. M. et al., 2012].

Рандомизированное контролируемое исследование об оценке влияния ВЭ на параметры спермы, частоту наступления беременности и живорождения у пар с повторяющимися выкидышами на ранних сроках и его результаты показали значительную разницу (с точки зрения улучшения результатов) в пользу группы, где была проведена ВЭ [Farkouh A. et al., 2023].

В рекомендациях ЕАУ говорится, что появляется «все больше доказательств» того, что ВЭ может улучшить показатели ФДС и результаты ВРТ, поэтому рекомендуется проводить эту операцию мужчинам с повышенным ФДС и неудачными попытками ВРТ.

Еще одно исследование, посвященное лечению ФДС, показало, что в руководствах нет конкретных рекомендаций по общему подходу к лечению бесплодия у мужчин с повышенным уровнем ФДС. Однако возможными методами лечения первой линии являются ведение здорового образа жизни для борьбы с ожирением, отказ от курения и употребления алкоголя, а также лечение инфекций половых органов и устранение токсического воздействия [Lipshultz L. I. et al., 1977].

Согласно метаанализу Wang L. et al. (2024), статистический анализ показал, что после варикоцелэктомии результаты наблюдения в течение 3 месяцев показали значительное улучшение ФДС сперматозоидов по сравнению с дооперационным периодом (MD: -3,66, 95 % ДИ = [-5,17, -2,14],  $p < 0,00001$ ), а результаты наблюдения через 6 месяцев показали значительное улучшение ФДС сперматозоидов. ФДС также сравнивался с показателями через 3 месяца после операции (MD: -1,51, 95% ДИ = [-2,73, -0,29],  $p = 0,02$ ). Примечательно, что дальнейшего улучшения показателей ФДС сперматозоидов не наблюдалось, когда период наблюдения достиг 12 месяцев (MD: -1,59, 95% ДИ = [-3,22; 0,05],  $p = 0,06$ ). Шесть месяцев после варикоцелэктомии могут быть оптимальным сроком для определения количества сперматозоидов по сравнению с 12 месяцами или даже дольше, что означает, что это также предпочтительное время для зачатия. Авторы предлагают дальнейшие проспективные исследования, чтобы подтвердить полученные выводы.

## 7.5. Варикоцелэктомия и возрастной фактор

Что касается возрастного фактора у мужчин, то существуют разногласия по поводу того, является ли ВЭ столь же эффективной у пожилых мужчин, поскольку считается, что длительно существующее варикоцеле может привести к необратимому повреждению яичек или что яички пожилых мужчин могут иметь ограниченный потенциал для восстановления после повреждения, вызванного варикоцеле [Firat F. et al., 2020]. Дискуссия в том, что если ВЭ менее эффективна у пожилых мужчин, то, возможно, ее не следует предлагать, и вместо этого мужчинам следует выбирать ВРТ. Однако некоторые исследования [Hsiao W. et al., 2011; Esteves S. C. et al., 2016] показали, что возраст не обязательно должен быть противопоказанием для лечения варикоцеле. Доказательством служит исследование W. Hsiao и соавт. (2011), где, оценивая результаты лечения варикоцеле у пар разного возраста, авторы обнаружили улучшение показателей спермы. Хотя частота беременностей после ВЭ была выше в более молодой группе по сравнению с остальными, эта разница не была статистически значимой. Таким образом, даже у пар, в которых партнеру-мужчине больше 35 лет, могут быть разумные шансы на естественную

беременность после ВРТ. Разумеется, в бесплодной паре фактор возраста женщины, как правило, более важен, а возраст отца относительно меньше влияет на общее снижение фертильности пары.

Ретроспективное когортное исследование 550 бесплодных пациентов с клиническим варикоцеле слева III степени, перенесших микрохирургическую субингвинальную варикоцелэктомия, которые были разделены на две группы в зависимости от их возраста <40 лет (n = 441) и ≥40 лет (n = 109), показало, что после операции в младшей группе наблюдалось значительное улучшение количества сперматозоидов и их общей подвижности (p < 0,001 для каждого), а также прогрессирующая подвижность (p = 0,005), в то время как у мужчин старшего возраста наблюдалось значительное увеличение прогрессирующей подвижности (p = 0,002). Между группами не было отмечено существенных изменений гормонального фона после операции. Сравнительный анализ в двух возрастных группах не выявил существенных различий в степени улучшения состояния спермы после операции или наступлении беременности. Авторы заключили, что ВЭ является приемлемым вариантом как для пожилых бесплодных пациенток, так и для молодых бесплодных мужчин с варикоцеле III степени и в обеих группах могут быть достигнуты одинаково высокие показатели исходов беременности [ElBardisi H. et al., 2024].

## **7.6. Роль варикоцелэктомии при азооспермии**

Один процент мужчин в общей популяции страдает азооспермией, и примерно у 15 % мужчин, обращающихся по поводу бесплодия, выявляется это патологическое нарушение [Willott G. M., 1982; Jarow J. P. et al., 1989]. Азооспермия определяется как полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте и диагностируется как минимум по двум анализам спермы с помощью мощной световой микроскопии. Для постановки диагноза также необходимо дополнительно обнаружить отсутствие сперматозоидов после центрифугирования в течение 15 мин при скорости не менее 3000 об/мин или выше [WHO, 2010]. Среди большинства тестикулярных причин азооспермии только варикоцеле может поддаваться коррекции и оперативное лечение у части пациентов может улучшить или восстановить количество сперматозоидов в эякуляте и достичь беременности либо естественным путем, либо с помощью ВРТ без хирургического извлечения сперматозоидов [Kavoussi P. K. et al., 2024].

Существует множество гипотез относительно механизмов, с помощью которых варикоцеле может негативно влиять на сперматогенез и функцию яичек, что может привести к низкому количеству сперматозоидов и, возможно, к азооспермии (см. главу 3).

Несмотря на дискуссионность и противоречивость данных, устранение пальпируемого варикоцеле у мужчин с НОА может играть определенную роль. Многочисленные исследования продемонстрировали появление сперматозоидов в эякуляте у 10–56 % мужчин с НОА после коррекции варикоцеле. Появление сперматозоидов более вероятно, если гистология яичек показывает гипосперматогенез или остановку позднего созревания, в отличие от менее благоприятных исходов после операции у мужчин с наличием только клеток Сертоли или остановкой раннего созревания [Mehan D. J., 1976; Czaplicki M. et al., 1979; Alves L. S. et al. 1992; Matthews G. J. et al., 1998; Gat Y. et al., 2005].

В серии, проведенной D. J. Mehan (1976), после ВЭ у 2 из 10 мужчин с исходной азооспермией наступила беременность у супруги. В другой небольшой серии сравнивалась частота ответов на операцию по поводу варикоцеле у мужчин с азооспермией (n = 24) и контрольной группой (n = 14). Сперматозоиды были обнаружены в сперме 5 (21 %) мужчин с азооспермией после ВЭ со средним сроком наблюдения 14 месяцев. У 3 из них гистология яичек выявила остановку созревания на стадии сперматид, у 1 — только клетки Сертоли с очаговым сперматогенезом, и у 1 — гипоспермию. Ни у одного из мужчин, у которых были обнаружены только клетки Сертоли или остановка созревания сперматоцитов, после устранения варикоцеле сперматозоиды не появились в эякуляте. У 12 (85 %) мужчин с состоянием, близким к азооспермии, улучшились показатели спермы, а у 4 (28 %) было достигнуто общее количество подвижных сперматозоидов более  $5 \times 10^6$ . После устранения варикоцеле трое (21 %) мужчин смогли зачать ребенка спонтанно с учетом достигнутого уровня улучшения параметров спермы [Kadioglu A. et al., 2001].

Другая проблема заключается в возникновении рецидива азооспермии, который пока не имеет предикторов появления сперматозоидов в эякуляте после устранения варикоцеле, поэтому при возвращении сперматозоидов в эякулят после устранения варикоцеле у мужчин с НОА рекомендуется криоконсервация спермы [Schlegel P. N. et al., 2011; Shiraiishi K. et al., 2017; Aboutaleb H. A. et al., 2014; Abdel-Meguid T. A., 2012]. Эта процедура рекомендуется после появления сперматозоидов в сперме независимо от того, проводилось ли хирургическое лечение варикоцеле или эмболизация, так как есть сообщения о случаях рецидива азооспермии уже через 6 месяцев [Lee J. S. et al., 2007; Elzanaty S., 2013; Pasqualotto F. F. et al., 2006].

Наличие микроделеции Y-хромосомы является плохим предиктором коррекции варикоцеле при тяжелой олигозооспермии или азооспермии [Dada R. et al., 2007].

По мнению Takihara H. и соавт. (1991), в глобальном консенсусе по лечению варикоцеле при мужском бесплодии существует большое расхождение

во мнениях по поводу лечения азооспермии у пациентов с варикоцеле. Основываясь на доказательствах, представленных ААУ и Американским обществом репродуктивной медицины (АОРМ), в рекомендациях говорится, что «пара должна быть проинформирована об отсутствии убедительных доказательств, подтверждающих наличие варикоцеле, до начала ВРТ». В рекомендациях ЕАУ вместо этого говорится, что варикоцеле у мужчин с азооспермией может привести к появлению сперматозоидов в эякуляте (от 20,8 до 55 %) и связано с повышением эффективности хирургического извлечения сперматозоидов (ОШ 2,65; 95 % ДИ 1,69–4,14). Однако в рекомендациях содержится предупреждение о том, что доказательства основаны только на наблюдательных исследованиях, и предлагается подробно обсудить риски и преимущества ВЭ у пациентов с азооспермией и клиническим варикоцеле. Разумеется, врачи должны сначала изучить историю болезни, провести генетическое тестирование и гормональные исследования, чтобы отличить ОА от НОА. Затем необходимо исключить вероятность того, что варикоцеле является случайным обнаружением у пациента с азооспермией, не связанной с варикоцеле. Если такие условия исключены, мужчинам с НОА может быть проведена ВЭ, что положительно скажется на показателях извлечения сперматозоидов, как было показано в метаанализе, продемонстрировавшем повышение уровня извлечения сперматозоидов у мужчин с НОА после ВЭ по сравнению с мужчинами с НОА, которым ВЭ не проводилась (ОШ 2,65; 95 % ДИ 1,69–4,14;  $p < 0,001$ ) [Berookhim V. M. et al., 2014]. Несмотря на эти результаты многие пациенты по-прежнему не хотят соглашаться на ВРТ: основная причина заключается в том, что почти во всех опубликованных случаях количество сперматозоидов в эякуляте очень низкое, и по-прежнему требуется ИКСИ [Abdel-Meguid T. A. et al., 2012]. Иногда сперматозоиды появляются лишь на короткое время [Lee J. S. et al., 2007; Elzanaty S. et al., 2014]. Кроме того, ни одно из этих исследований не является контролируемым, и появление сперматозоидов у этих мужчин может быть связано со спонтанными изменениями, а не с ВЭ [Minhas S. et al., 2021]. Исследование показало положительный эффект от внутриматочной инсеминации только у пациентов с азооспермией и гистологической картиной гипосперматогенеза или задержки созревания в яичках, в то время как у пациентов с синдромом только клеток Сертоли изменений не наблюдалось [Agarwal A. et al., 2007]. Другая проблема заключается в сложности для пациентов согласиться на плановую биопсию яичек перед внутриматочной инсеминацией.

Таким образом, противоречия относительно роли ВЭ у мужчин с НОА отражены в высказываниях как среди специалистов по данным опроса, так и метаанализов. Несмотря на несколько метаанализов [Elzanaty S., 2014;

Weedin J. W. et al., 2010; Esteves S. C. et al., 2016], показывающих, что у 34–43,9 % мужчин с НОА после коррекции клинического варикоцеле в эякуляте увеличивается число сперматозоидов, опрос выявил нежелание большинства респондентов рассматривать возможность ВЭ у мужчин с НОА. Этому может быть несколько причин. Во-первых, почти во всех случаях количество достигнутых сперматозоидов очень низкое, и все равно требуется ИКСИ [Berookhim B. M., Schlegel P. N., 2014], а иногда появление сперматозоидов носит лишь преходящий характер [Abdel-Meguid T. A., 2014; Lee J. S. et al., 2007]. Кроме того, основная критика этих исследований заключается в том, что ни одно из них не является контролируемым, и появление сперматозоидов у таких мужчин может быть обусловлено спонтанными колебаниями и не связано с ВЭ (ААУ/АОРМ, заявление 27). Кроме того, исследование показало, что у 23,9 % мужчин с диагнозом «азооспермия» при дополнительном центрифугировании и окрашивании ядерным быстрым пикроиндигокармином в эякуляте были обнаружены редкие сперматозоиды [Sharma R. K., 2022].

Мужчины с НОА представляют собой очень неоднородную группу с разным размером яичек, уровнем гормонов, степенью варикоцеле и наличием других этиологических факторов. Поскольку лишь в нескольких исследованиях эти переменные рассматривались в перспективе, отбор пациентов с НОА для ВЭ остается вопросом личных убеждений и выбора. Кроме того, всё больше генетических мутаций выявляются как причины задержки полового созревания [Krausz C. et al., 2020], и в этих случаях ВЭ будет неэффективной.

Некоторая поддержка в вопросе коррекции варикоцеле в этой группе исходит из исследований, которые показали более высокий процент извлечения сперматозоидов во время микродиссекции TESE, если варикоцеле было скорректировано ранее [Inci K. et al., 2009; Haydardedeoglu B. et al., 2010]. А мета-анализ показал явную тенденцию к повышению частоты живорождения после ВЭ (ОШ 2,208;  $p = 0,052$ ) [Kirby E. W. et al., 2016]. Исследования показали, что гистопатология яичек имеет прогностическое значение при азооспермии у мужчин с поздним нарушением созревания или гипосперматогенезом, у которых наиболее высока вероятность наличия сперматозоидов в эякуляте после вазэктомии [Abdel-Meguid T. A., 2014]. Однако этот опрос показывает, что мнения врачей о необходимости проведения биопсии до или во время ВЭ в таких случаях разделились.

По мнению экспертов, по этой проблеме существуют ограниченные и противоречивые данные, подтверждающие и нет эффективность ВЭ у мужчин с азооспермией. Следовательно, решение о том, рекомендовать или не рекомендовать ВЭ при азооспермии, остается на усмотрение врача. Если ВЭ предлагается мужчинам с выраженным варикоцеле, отсутствием гипотрофии

яичек, без генетических или известных причин нарушения функции яичек, следует подробно обсудить прогноз. Если после ВЭ в эякуляте появляются сперматозоиды, следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы, поскольку встречались сообщения о рецидиве азооспермии [Abdel-Meguid T. A., 2014].

В центрах, где проводят пункционную биопсию яичек, перед рассмотрением возможности ВЭ можно провести пару чрескожных биопсий: одну биопсию можно отправить на гистопатологическое исследование, а другую — в лабораторию ЭКО. Если гистологическое исследование благоприятное (поздняя атрезия или гипосперматогенез), то можно рекомендовать ВЭ, так как шансы на успех выше; если в лаборатории ЭКО будут обнаружены сперматозоиды, то их можно криоконсервировать, и пара может приступить к ИКСИ. Если выбор сделан в пользу ВЭ без предварительной биопсии яичек, биопсия может быть проведена в качестве дополнительной процедуры во время ВЭ для установления прогноза, исключения предракового состояния и проверки наличия сперматозоидов. Если сперматозоиды будут обнаружены, их можно будет криоконсервировать, и пара сможет сразу приступить к ИКСИ.

Необходимо провести контролируемые исследования, которые позволят оценить результаты после ВЭ в четко определенных подгруппах мужчин с НОА.

В заключение отметим, что выбор пациентов с азооспермией для лечения варикоцеле остается вопросом личных убеждений и предпочтений, так как эффективность лечения варикоцеле у таких пациентов низкая и редко имеет клиническое значение.

### **7.7. Роль варикоцелэктомии перед вспомогательными репродуктивными технологиями**

Противоречивые данные о результатах оперативного лечения варикоцеле у бесплодных пар чаще всего связывают с погрешностям в исследованиях. После метаанализа J. L. Evers и соавт. (2003), в котором утверждалось, что лечение варикоцеле не влияет на улучшение фертильности у пар, было опубликовано множество новых исследований, в том числе РКИ, глобальные консенсусные опросы и метаанализы, которые также продемонстрировали значительную роль лечения в улучшении параметров спермы и повышении частоты наступления беременности [Takahara H. et al., 1991; Marmar J. L. et al., 2007; Kroese A. C. et al., 2013; Shah R. et al., 2023]. В 2012 г. Evers J. L. и соавт. (2012) опубликовала новый метаанализ, в котором был сделан вывод, что лечение варикоцеле у мужчин из пар при отсутствии других причин субфертильность может повысить шансы пары на беременность [Çayan S. et al., 2009].

В метаанализе Marmar J. L. и соавт. (2007) в поддержку этой гипотезы сообщается, что частота беременностей у мужчин, прошедших хирургическое лечение, составила 33 % (31 из 96) по сравнению с 15,5 % (27 из 174) у мужчин, не проходивших лечение, что соответствует ОШ 2,87 (95 % ДИ 1,33–6,20). Анализ включал два рандомизированных исследования и три обсервационных исследования с участием бесплодных мужчин с аномальным анализом спермы и пальпируемым варикоцеле [Persad E. et al., 2021]. Эти данные согласуются с результатами другого РКИ, проведенного Abdel-Meguid T. A. и соавт. (2011), в котором сообщалось о схожем соотношении шансов наступления спонтанной беременности после ВЭ (ОШ 3,04; 95 % ДИ 1,33–6,95) [Shah R. et al., 2023].

В связи с этим ключевым моментом является правильное определение показаний к лечению варикоцеле, а выбор подходящих пациентов для лечения приведет к значительному улучшению их фертильности.

В руководствах ЕАУ и ААУ рекомендуется лечить варикоцеле у бесплодных пар [Schlegel P. N. et al., 2021; Minhas S. et al., 2021]. Однако в отношении бесплодных пар в руководствах ЕАУ не рекомендуется лечить мужчин с нормальным анализом спермы и/или субклиническим варикоцеле (рекомендация уровня А), а предлагается лечить мужчин с клиническим варикоцеле, олигоспермией и невыясненным бесплодием в паре (рекомендация уровня А).

Коррекция варикоцеле перед проведением ЭКО-ИКСИ — спорная тема, и многие центры ВРТ даже не рассматривают наличие клинического варикоцеле.

Как упоминалось ранее, есть убедительные доказательства того, что хирургическое лечение клинического варикоцеле может улучшить показатели спермы и снизить окислительный стресс в сперме и фрагментацию ДНК сперматозоидов, тем самым повышая шансы на естественное зачатие. Однако неясно, может ли проведение ВЭ у мужчин с клиническим варикоцеле до начала ВРТ улучшить результаты лечения [Esteves S. C. et al., 2016]. У мужчин с НОА появление сперматозоидов в эякуляте после устранения варикоцеле не всегда означает наличие достаточного количества сперматозоидов для использования в ВРТ.

В исследовании 32 мужчин с НОА, перенесших операцию по удалению варикоцеле, у 7 (22 %) при анализе спермы после операции были обнаружены сперматозоиды, однако только у 3 (9,6 %) в эякуляте было достаточно подвижных сперматозоидов для проведения ЭКО/ИКСИ [Schlegel P. N. et al., 2004].

Таким образом, среди мужчин с НОА, перенесших операцию по удалению варикоцеле, будет много тех, кому потребуется микро-TESE либо из-за

азооспермии, либо из-за недостаточного количества сперматозоидов в сперме для ИКСИ.

Исследование В. Naydardedeoglu и соавт. (2010) продемонстрировало, что частота извлечения сперматозоидов после ВЭ составила 60,8 % у мужчин, у которых сперматозоиды не появились в эякуляте после устранения варикоцеле, по сравнению с частотой извлечения сперматозоидов 38,5 % у мужчин с НОА без ВЭ. В группе, перенесшей операцию по устранению варикоцеле, также были значительно выше показатели клинической беременности и живорождения при ЭКО/ИКСИ по сравнению с мужчинами, которым операция не проводилась (74,2 % против 52,3 % и 64,5 % против 41,5 % соответственно).

В другом исследовании сравнивались пары, которым проводилось ЭКО/ИКСИ после ВЭ по сравнению с мужчинами, которым ВЭ не проводилась. Частота извлечения сперматозоидов с помощью микро-TESE была значительно выше у мужчин, которым была проведена ВЭ (53 % против 30 %). Однако существенной разницы в частоте оплодотворения, частоте образования высококачественных эмбрионов и среднем количестве перенесенных эмбрионов не было. Клиническая беременность была значительно выше в группе ВЭ по сравнению с группой без выполнения (31 % против 22 %) [Inci K. et al., 2009].

Во многих исследованиях были получены аналогичные результаты, свидетельствующие об улучшении показателей извлечения спермы, оплодотворения, беременности и живорождения с помощью микро-TESE/IVF/ИКСИ после устранения варикоцеле по сравнению с нелеченным варикоцеле [Kirby E. W. et al., 2016; Zampieri N. et al., 2013; Kirac M. et al., 2013; Kaltsas A. et al., 2022; Jensen S. et al., 2021; Esteves S. C. et al., 2016; Sajadi H. et al., 2019].

По наблюдениям некоторых специалистов, значительный интерес представляют работы по изучению гистологической картины ткани яичек, которая имеет значительную корреляцию с показателями успешности лечения варикоцеле у пациентов с НОА и варикоцеле [Elzanaty S., 2014]. В нескольких исследованиях описана полезность гистологии яичек как предиктора появления сперматозоидов в эякуляте после операции, а также успешности ИКСИ с извлеченными сперматозоидами [Cocuzza M. et al., 2009; Esteves S. C. et al., 2005; Lee J. S. et al., 2007; Cakan M. et al., 2004; Abdel-Meguid T. A., 2012].

Мужчины с первичным бесплодием с НОА и клинически пальпируемым варикоцеле должны быть подвергнуты физикальному, гормональному и генетическому обследованию (микроредекции Y-хромосомы и кариотипирование). После завершения этого обследования пациенту может быть предложена биопсия яичка. Если биопсия выявит гипосперматогенез или позднюю остановку созревания сперматозоидов, то может быть рекомендована коррекция

варикоцеле. Поскольку у пациентов с гистопатологической картиной только клеток Сертоли [Cocuzza M. et al., 2009; Esteves S. C. et al., 2005; Lee J. S. et al., 2007; Cakan M. et al., 2004; Abdel-Meguid T. A., 2012] или ранней остановкой созревания [Cakan M. et al., 2004; Abdel-Meguid T. A., 2012] очень низкие шансы восстановить появление сперматозоидов в эякуляте после устранения варикоцеле, то их следует консультировать с осторожностью, несмотря на данные о том, что некоторые мужчины с картиной только клеток Сертоли могут улучшить свой гистопатологический статус после устранения варикоцеле [Ustuner M. et al., 2015].

Мужчинам с НОА, имеющим дополнительные симптомы, связанные с варикоцеле, или тем, чей размер, консистенция и гормональный профиль яичка не соответствуют гистопатологии с паттерном только клеток Сертоли, можно одновременно провести ВЭ и биопсию яичка через один разрез. Биопсия поможет в дальнейшем прогнозе. В метаанализе S. Elzanaty (2014) общее количество сперматозоидов в эякуляте после устранения варикоцеле составило 30 %; таким образом, большинству пациентов с НОА и клиническим варикоцеле потребуется хирургическое извлечение сперматозоидов для ВРТ. В этой связи рекомендуется проводить извлечение сперматозоидов из яичек, а также их диагностическую биопсию и криоконсервацию ткани яичек одновременно, чтобы не подвергать таких мужчин нескольким хирургическим процедурам.

Поддержка ВРТ до ЭКО обусловлена тем фактом, что хирургическое ВРТ, безусловно, является менее сложной и дорогостоящей процедурой, чем само ЭКО. Кроме того, ВРТ может улучшить качество спермы и способствовать наступлению спонтанной беременности или повысить эффективность ЭКО. Положительные результаты описаны в метаанализе Esteves et al. (2011), которые сообщили об увеличении клинических беременностей (ОШ = 1,59, 95 % ДИ: 1,19–2,12,  $I^2 = 25$  %) и частоты рождаемости (ОШ = 2,17, 95 % ДИ: 1,55–3,06,  $I^2 = 0$  %) у пациентов, перенесших ВЭ до ВРТ, по сравнению с группой без ВЭ [Kirby E. W. et al., 2016]. Другой метаанализ зафиксировал, что ВЭ повышает вероятность рождения живого ребенка при ЭКО у мужчин с олигоспермией (ОШ 1,699) [Ghayda R. A. et al., 2020]. Однако ВРТ может отсрочить процедуру ЭКО на 6–12 месяцев, но польза от этого сомнительна. Наличие женских факторов (возраст старше 35 лет и т. д.) может побудить врачей сразу предложить ВРТ, чтобы избежать ЭКО. Однако в случае старшего возраста женщины и показаний к коррекции варикоцеле мы предлагаем сразу провести ЭКО вместе с ВРТ. Таким образом, ЭКО не откладывается, но в случае неудачного результата пара сможет воспользоваться преимуществами ВРТ. При этом очевидно, что решение о проведении ВРТ до ЭКО должно приниматься

индивидуально с учетом других факторов, таких как возраст женщины, наличие в анамнезе неудачных попыток ЭКО, степень варикоцеле, уровень ФДС, продолжительность бесплодия и т. д., а также, конечно, после всестороннего консультирования бесплодной пары. Другими словами, нужно исследовать 3-5 факторов, влияющих на успешность ЭКО после ВРТ [Sousa A. P. et al., 2021; Chiles K. A. et al., 2016]. В рекомендациях ЕАУ не указано, повышает ли ВРТ перед ЭКО вероятность наступления беременности, но рекомендуется ВРТ у мужчин с синдромом овариальной атрофии или при повышенном уровне ФДС [Minhas S. et al., 2021].

Другой аспект, который можно принять во внимание, — это экономическая эффективность процедур, связанных с ВРТ. Стоимость различных процедур ВРТ является важным фактором для пар и общества, учитывая, что зачастую эти процедуры не покрываются страховыми полисами, а их экономическая эффективность сильно различается [Dubin L. et al., 2018]. Например, с помощью анализа экономической эффективности было доказано, что ВЭ улучшает показатели спермы у пациентов с тяжелой формой олигоспермии, тем самым предоставляя парам, которые ранее не могли иметь детей, возможность выбрать ВМИ (менее инвазивную и дорогостоящую альтернативу ЭКО) или ИКСИ [Seo J. T. et al., 2010].

Консультирование бесплодных пар по вопросам вероятности наступления беременности после ВЭ у мужчин с НОА должно быть основано на данных метаанализов.

По данным S. Elzanaty (2014), общая частота появления сперматозоидов в эякуляте после устранения варикоцеле составила 34 %. В исследование были включены мужчины с НОА со всеми формами гистопатологии яичек (гипосперматогенез, остановка созревания и картина только клеток Сертоли). Если исключить мужчин с картиной только клеток Сертоли, общий показатель возвращения сперматозоидов в эякулят после операции по устранению варикоцеле составил 54 % [Elzanaty S., 2014]. Восстановление сперматогенеза после операции в случаях НОА позволяет избежать забора спермы для ВРТ у части пациентов. О рождении живых детей естественным путем после лечения варикоцеле сообщалось в трех исследованиях [Kim E. D. et al., 1999; Kirac M. et al., 2013; Poulakis V. et al., 2006]. В метаанализе S. Elzanaty (2014) 13,6 % пар достигли спонтанной беременности после появления сперматозоидов в эякуляте после коррекции варикоцеле.

В исследованиях сообщается об улучшении показателей клинической беременности и живорождения в циклах ВРТ с использованием извлеченной спермы из яичек после устранения варикоцеле. Inci K. и соавт. (2009) сообщили, что показатели клинической беременности (31,4 % против 22,4 %) и

живорождения (25,7 % против 22,2 %) статистически не отличались у пациентов, прошедших и не прошедших лечение. Напротив, в серии исследований В. Haydardedeoglu и соавт. (2010) как клиническая беременность (74,4 % против 52,3 %;  $p = 0,03$ ), так и живорождение (64,5 % против 41,5 %;  $p = 0,02$ ) были значительно выше в группе оперированных пациентов. Устранение варикоцеле может увеличить последующие шансы на хирургическое извлечение спермы. Inci K. и соавт., (2009) сообщили, что наступление беременности составило 53 % у пациентов, прошедших лечение, по сравнению с 30 % у не пролеченных пациентов (ОШ: 2,63; 95 %ДИ: 1,05–6,60;  $p = 0,036$ ).

Согласно рекомендациям ААУ и АОРМ, касающимся мужчин с НОА и варикоцеле, «супружеская пара должна быть проинформирована об отсутствии окончательных доказательств в пользу операции по устранению варикоцеле до начала ВРТ» [Schlegel P. N. et al., 2021]. В рекомендациях ЕАУ говорится, что у мужчин с НОА и варикоцеле устранение последнего может позволить вернуть сперму в эякулят у 20,8–55 % мужчин. Они также утверждают, что устранение варикоцеле связано с улучшением показателей хирургического извлечения спермы в тех случаях, когда сперматозоиды не появляются в эякуляте. Однако эксперты предупреждают, что эти данные получены в ходе обсервационных исследований, и рекомендуют обсудить риски и преимущества восстановления с женщиной, у которого диагностировано клинически пальпируемое варикоцеле и НОА [Minhas S. et al., 2021]. Yan S. и соавт. (2021) предлагают пересмотреть рекомендации касательно восстановления варикоцеле у мужчин с НОА, основываясь на современном уровне данных, доступных в медицинской литературе.

Согласно экспертным заключениям, данные о восстановлении варикоцеле у мужчин с НОА противоречивы и ограничены. Вопрос о восстановлении варикоцеле у мужчин с НОА следует рассматривать только при наличии большого, клинически пальпируемого варикоцеле, поэтому мужчинам, у которых при физикальном обследовании не обнаруживается варикоцеле, не следует проводить УЗИ с целью его выявления. Врач и пациент должны обсудить риски и преимущества для совместного принятия решения. Если после устранения варикоцеле в эякуляте снова появляются сперматозоиды, следует рассмотреть возможность их криоконсервации, поскольку может произойти рецидив азооспермии [Abdel-Meguid T. A., 2012]. Один из вариантов — проведение диагностической игольчатой биопсии для гистопатологии и криоконсервации, если сперматозоиды присутствуют. Результаты гистопатологии, полученные при биопсии, могут стать основанием для рекомендации по устранению варикоцеле в случаях с более благоприятной клеточной картиной. Если

операция по устранению варикоцеле проводится без предоперационной диагностической биопсии, можно рассмотреть возможность проведения биопсии во время устранения варикоцеле для установления гистопатологического диагноза, и если сперматозоиды присутствуют, они могут быть криоконсервированы. Как показал опрос, проведенный R. Shah и соавт. (2023), до сих пор сохраняются разногласия по поводу восстановления варикоцеле у мужчин с НОА. Пятнадцать процентов респондентов в этом исследовании сообщили, что они никогда не рекомендуют восстановление варикоцеле у мужчин с НОА, а 35 % сообщили, что они рекомендуют восстановление варикоцеле менее чем 10 % своих пациентов с НОА. В настоящее время из-за отсутствия хорошо контролируемых исследований в этой популяции пациентов рекомендуется совместное принятие решений между врачом и пациентом.

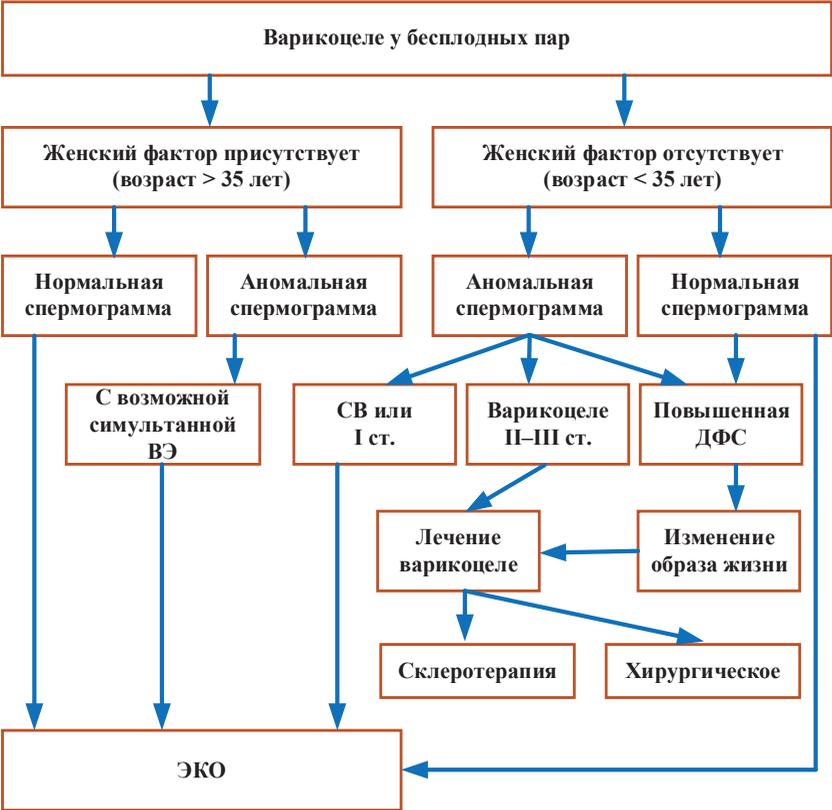


Рис. 15. Алгоритм проведения возможного лечения варикоцеле или проведения ВРТ

Резюмируя вышесказанное, нужно отметить, у 1 % мужчин, приходящих на первичное обследование по поводу бесплодия, обнаруживается азооспермия, а у 15 % — пальпируемое варикоцеле сочетается с азооспермией, что является довольно частым в репродуктивной практике, хотя это может быть как причинно-следственной связью, так и случайным совпадением. После проведения полного репродуктивного обследования, исключающего другие патологии, целесообразно обсудить вопрос о восстановлении варикоцеле в качестве следующего шага. Важно обсудить варианты лечения таких мужчин и пар с учетом имеющихся на данный момент данных. Консультация должна включать обсуждение возможностей улучшения сперматогенеза для восстановления количества сперматозоидов в эякуляте, возможностей оптимизации хирургического извлечения сперматозоидов и достижения беременности у тех, у кого после устранения варикоцеле остается азооспермия и кто нуждается в последующем извлечении сперматозоидов. В процессе совместного принятия решений следует учитывать состояние овариального резерва партнерши, не забывая о времени.

В заключение следует отметить, что очень часто перед урологом стоит дилемма: лечить варикоцеле или направить пару на ЭКО. Блок-схема лечения варикоцеле или ЭКО у бесплодных пар представлена на рис. 15.

### **7.8. Роль варикоцелэктомии при субклиническом варикоцеле**

Еще одна сложная тема, связанная с показаниями к ВЭ, — это субклиническое варикоцеле (СВ). На самом деле, когда речь идет о субклиническом и клиническом варикоцеле I степени, возникает значительная путаница и разнообразие мнений и практик. С одной стороны, врачи часто не считают, что коррекция варикоцеле I степени приносит пользу, и, как правило, не рекомендуют его устранять. С другой стороны, как ни парадоксально, когда мужчине с идиопатическим ОАТ, например, нечего предложить, многие врачи рекомендуют операцию, если СВ было обнаружено с помощью УЗИ [Takahara H. et al., 1991].

Несмотря на то что в руководствах четко указано, что не следует проводить лечение СВ, тем не менее есть исследования, в которых утверждается, что ВЭ может быть полезна для таких пациентов [Cantoro U. et al., 2015; Yamamoto M. et al., 1996]. Это утверждение подкрепляется данными из литературы, в которой анализировались показатели фертильности и спермы после лечения СВ. В РКИ у мужчин с СВ с проведенной ВЭ и без нее не было обнаружено разницы в частоте наступления беременности (6,7 % против 10 %,  $p = 0,578$ ), хотя у тех, кто перенес ВЭ, наблюдалось значительное увеличение плотности

и общего количества подвижных сперматозоидов ( $p < 0,006$  и  $p < 0,008$  соответственно) [Grasso M. et al., 2000].

В другом обследовании 68 мужчин с левосторонним СВ, которым выполняли ВЭ, и группы без выполнения операции не выявлено улучшения качества спермы или в наступлении беременности [Pallwein L. et al., 2004].

Несмотря на неоднородность этих исследований, обусловленную различиями в методах диагностики, хирургических техниках и характеристиках пациентов, эти погрешности указывают на отсутствие стандартизации, что затрудняет проведение сравнений. В настоящее время нет доказательств эффективности лечения СВ в плане улучшения показателей спермы и исходов беременности. Таким образом, ВЭ следует предлагать мужчинам с клинически пальпируемым варикоцеле, предпочтительно II или III степени.

Опрос, проведенный среди 514 респондентов, выявил, что 44,7 % врачей никогда не лечат СВ [Shah R. et al., 2023]. Остальные были готовы рекомендовать операцию по ряду клинических показаний, таких как отсутствие эффекта от консервативного лечения у всех инфертильных мужчин с СВ, хроническая орхалгия, повышение уровня ФДС в эякуляте, то есть подход к лечению варикоцеле I степени разный. Отвечая на вопрос о лечении двустороннего клинического варикоцеле I степени у мужчины с умеренной ОАТ, половина респондентов заявили, что не будут рекомендовать операцию (22,5 % — никогда; 22,1 % — редко), а 20 % будут рекомендовать операцию только иногда (в 10–25 % случаев). Только четвертая часть врачей регулярно советуют хирургическое вмешательство в данной ситуации (обычно — 16,4 %; всегда — 19 %).

ААУ/АОРМ (заявление 26) и ЕАУ (10.4.3.3.2) однозначно рекомендуют не проводить лечение субклинического варикоцеле.

При обсуждении проблемы диагностики и лечения СВ встречается значительная путаница и разнообразие мнений и практики, когда речь идет о субклиническом и клиническом варикоцеле I степени. Таким образом, половина врачей не считает, что коррекция варикоцеле I степени приносит пользу, и обычно не рекомендуют его устранять. Однако, как ни парадоксально, столкнувшись с разочарованием из-за того, что им нечего предложить мужчине с идиопатическим ОАТ, большинство врачей хватаются за соломинку и назначают УЗИ, даже если при осмотре нет подозрений на варикоцеле, а затем предлагают ВЭ, если варикоцеле обнаруживается. Несмотря на то что есть исследования, в которых утверждается, что лечение СВ [Seo J. T. et al., 2010; Cantoro U. et al., 2015] приносит пользу, консенсус, отраженный в рекомендациях ААУ и ЕАУ, заключается в том, что субклиническое варикоцеле не следует лечить, и поэтому УЗИ не следует проводить для выявления варикоцеле, если нет клинических подозрений.

Метаанализ 20 исследований (с участием 2001 пациента), в котором изучалась взаимосвязь между эффективностью хирургического вмешательства и степенью варикоцеле, показал, что, хотя после операции по поводу варикоцеле всех степеней наблюдалось статистически значимое улучшение показателей спермы, при варикоцеле I степени оно было незначительным, а при **выраженном** варикоцеле (II–III степени) клинически значимым [Asafu-Adjei D. et al., 2020].

По мнению экспертов, варикоцеле I степени не требует хирургического вмешательства, а варикоцеле II степени может быть рассмотрено в качестве показания к хирургическому вмешательству после обсуждения меньшей вероятности значительной пользы. Тем не менее результаты этого исследования указывают на необходимость переоценки данных о целесообразности или нецелесообразности лечения субклинического и клинического варикоцеле I степени (поскольку граница между этими двумя состояниями часто размыта), чтобы врачи могли принимать обоснованные: лечить эти случаи или нет [Shah R. et al., 2023].

### 7.9. Роль варикоцелэктомии при двустороннем варикоцеле

Двусторонняя перевязка семенных вен также является предметом споров между урологами и андрологами (дополнительную информацию см. в главе 6). Понятно, что анатомически ЛСВ впадает в ЛПВ, что сдавление вены в АМП увеличивает вероятности венозного рефлюкса в левую внутреннюю сперматическую вену по сравнению с правой, которая впадает непосредственно в нижнюю полую вену. Исследование Jensen и соавт. (2017) подтверждает этот феномен, показывая значительно более высокую частоту рецидивов варикоцеле у пациентов с АМП по сравнению с пациентами без него. Таким образом, венозный рефлюкс с правой стороны представляется маловероятным. Однако другие исследования показали, что правая семенная вена у больных с варикоцеле может попадать в ППВ, что указывает на роль этой аномалии в развитии варикоцеле справа [Кадыров З. А., 2006]. Особое значение следует придавать редким случаям двустороннего клинического варикоцеле или более частым случаям левостороннего клинического варикоцеле II или III степени в сочетании с субклиническим или правосторонним варикоцеле I степени [Pinggera G. M. et al., 2005]. Более того, сообщалось о крайне редком случае изолированного правостороннего варикоцеле, диагностированного после тщательного обследования у пациента с венозными аномалиями и спонтанным портосистемным шунтом [Elbendary M. A. et al., 2009].

Европейские и американские рекомендации не дают однозначного ответа на вопрос, следует ли лечить субклиническое правостороннее варикоцеле при наличии левостороннего клинического варикоцеле.

Некоторые исследования показали, что двусторонняя ВЭ лучше, чем односторонняя, для повышения частоты спонтанных беременностей у пациентов с клиническим варикоцеле слева и субклиническим варикоцеле справа [Scherr D. et al., 1999; Niu Y. et al., 2018; Sun X. et al., 2018]. В частности, мета-анализ четырех РКИ показал, что концентрация и подвижность сперматозоидов в обеих группах не различались, но частота спонтанных беременностей в группе с двусторонним лигированием была выше [Sun X. et al., 2018]. Другое проспективное рандомизированное исследование, проведенное Sun X. и соавт. (2018), продемонстрировало те же результаты, что и предыдущее исследование, подтвердив эффективность лечения ДВ. Действительно, у этих исследований есть некоторые ограничения: оценивалась только спонтанная беременность, а не беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, что может повлиять на выводы. Кроме того, как отмечают авторы, разные хирурги, разные хирургические методы и разное время наблюдения могли привести к разным показателям спонтанной беременности.

В заключение нужно отметить, что полученные данные не позволяют давать однозначную рекомендацию. В связи с этим тщательный отбор пациентов необходим. С одной стороны, двустороннее клинически выраженное варикоцеле требует двустороннего лечения, с другой стороны, при наличии варикоцеле I степени или субклинической справа в сочетании с варикоцеле II или III степени слева целесообразно оперировать слева.

Таким образом, анализ литературы, проведенный в первых девяти разделах 7-й главы, показывает, что наиболее вескими показаниями к лечению варикоцеле являются бесплодие у пары при отсутствии других причин, ОАТ, клиническое варикоцеле II или III степени, возраст партнера менее 37 лет, возраст пациента менее 40 лет и гипотрофия яичек у детей и подростков. Показания усиливаются при тяжелой форме ОАТ и у более молодых пациентов. С другой стороны, существуют относительные показания к лечению варикоцеле у пациентов с азооспермией и СВ. Наконец, дополнительным признаком является повышенная ФДС, особенно у партнеров-женщин, у которых была неудачная ИКСИ или повторяющиеся выкидыши.

## **7.10. Технические аспекты лечения варикоцеле**

Касательно выбора метода операции, использования увеличения при ее выполнении, идентификации яичковой артерии почти половина (43,2 %) хирургов сообщили, что они регулярно используют операционный микроскоп,

а 26 % — увеличительные лупы при выполнении варикоцелэктомии (ВЭ). Остальные назвали различные причины, по которым они не используют увеличение (рентгенэндоваскулярные, лапароскопические, робот-ассистированные и др). Только 13,4 % хирургов использовали интраоперационную УЗ-доплерографию для идентификации артерии. Большинство полагались на визуальную идентификацию с помощью микроскопа (33,1 %) или лупы (13,4 %); 17,4 % утверждали, что идентифицировали артерию без помощи увеличительного стекла, а 24,4 % не идентифицировали артерию и просто избегали области пульсации. Лишь небольшая часть респондентов (2,6 %) предпочла ретроградную или антеградную эмболизацию или ретроградную склеротерапию в качестве основного метода лечения пациентов с варикоцеле [Shah R. et al., 2023].

В рекомендациях Американской урологической ассоциации/Американского общества репродуктивной медицины (AAU/AOPM) (пункт 25) отмечается, что, по сравнению с другими хирургическими методами, наиболее успешна микрохирургическая ВЭ в паховой области. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) говорится, что микрохирургическая ВЭ «является наиболее эффективным методом среди различных методов варикоцелэктомии» и имеет самый низкий уровень осложнений и рецидивов. Однако отсутствуют достаточные доказательства, полученные в ходе клинических исследований, и «другие методы также являются жизнеспособными вариантами» (10.4.3.4). Радиологические методы являются малоинвазивными и широко используются, но имеют более высокий уровень рецидивов.

Обсуждая данный аспект, нужно отметить, что существует множество вариантов оперативного лечения пациентов с варикоцеле, каждый из которых имеет свои потенциальные преимущества и недостатки. Один из метаанализов показал, что ни один конкретный метод не является наиболее эффективным для повышения фертильности [Ding H. et al., 2012], в то время как другой — что наиболее высокая частота спонтанных беременностей наблюдается после микрохирургической субингвинальной ВЭ (41 %) по сравнению с ретроперитонеальной (37 %), с паховой (26 %), с лапароскопической трансперитонеальной (26 %), с чрескожной эмболизацией (36 %) [Lundy S. D. et al., 2017]. Методы, использующие оптическое увеличение, позволяют хирургу сохранить артерию яичка и лимфатические сосуды, перевязывая при этом все вены, чтобы свести к минимуму риск образования гидроцеле или рецидива варикоцеле. Сохранение артерии яичка во время ВЭ считается важным, и методы, которые этому способствуют, включают оптическое увеличение с помощью операционного микроскопа или операционных луп, местное введение папаверина, использование микродоплера [Cocuzza M. A. et al., 2010] или сочетание

вышеперечисленных методов. Почти четверть (24,4 %) респондентов не определяют артерии, а просто избегают манипуляций в области пульсации. Это может привести к тому, что окружающие вены останутся незамеченными, а риск рецидива варикоцеле повысится. В этом контексте микрохирургическая ВЭ считается золотым стандартом, так как имеет наименьшее количество послеоперационных осложнений и самый низкую частоту рецидивов [Mehta A. et al., 2013]. Более половины опрошенных врачей использовали именно этот метод. Микрохирургический подпаховый доступ имеет дополнительное преимущество в виде короткого периода послеоперационного восстановления по сравнению с паховым доступом, так как во время процедуры не пересекаются ни мышцы, ни фасции. Однако при подпаховом доступе встречается больше вен и артерий, чем при паховом, что усложняет их диссекцию [Wang J. et al., 2015]. У подростков использование микроскопа облегчает идентификацию мелких артерий яичек.

Лечение пациентов с варикоцеле методом эмболизации вен или антеградной склеротерапии [Colpi G. M. et al., 2006] не пользовалось популярностью у респондентов, но это может быть связано с географической погрешностью. Чрескожная эмболизация варикоцеле характеризуется меньшей выраженностью послеоперационных болей, чем хирургическое вмешательство, при выполнении которого производится разрез кожи. Однако в 20 % случаев интервенционный доступ к внутренним семенным венам (особенно с правой стороны) может быть невозможен из-за технических сложностей [Cassidy D. et al., 2012], а частота рецидивов составляет от 4 до 27 % (рекомендации ЕАУ 10.4.3.4).

По мнению экспертов, микрохирургическая субингвинальная ВЭ является стандартом лечения, поскольку она связана с более низким уровнем осложнений и рецидивов, а также, возможно, с более значительным улучшением показателей спермы. Однако она требует технических навыков и наличия операционного микроскопа. Не все хирурги обучены этой технике, но тем, кто регулярно выполняет ВЭ, настоятельно рекомендуется приобрести навыки микрохирургии, чтобы иметь возможность выполнять субингвинальную микрохирургическую ВЭ. В то же время хирурги должны использовать ту технику, в которой они наиболее компетентны и которой им привычнее всего пользоваться [Shah R. et al., 2023].

*Что касается перевязки дополнительных вен вне семенного канатика,* большинство респондентов перевязывают наружные семенные или кремаштерные вены (всегда — 33,9 %; часто — 47,8 %). Напротив, большинство не перевязывают губеральные вены (никогда — 25,3 %; редко — 29,3 %). Только 15,7 % всегда перевязывают губеральные вены, в то время как 16,1 % — при

рецидиве, а 13,7 % — при варикоцеле III степени [Shah R. et al., 2023]. Отметим, что нет конкретных рекомендаций по поводу необходимости перевязывать кремастерные или губеральные вены.

В плане обсуждения перевязки наружных семенных или кремастерных вен была популярна в течение долгого времени [Sayfan J. et al., 1980], и большинство респондентов сообщили, что перевязывали их во время ВЭ. Однако другая часть респондентов не согласилась с предложением перевязывать губеральные вены. Концепция перевязки губеранкулярных вен была предложена M. Goldstein в 1992 г. на основе ранее опубликованных исследований рецидивов варикоцеле. В серии случаев с участием 640 мужчин, которым была выполнена микрохирургическая операция по поводу варикоцеле с перевязкой губеранкулярных вен, он сообщил о низкой частоте рецидивов — 0,6 %. Однако контрольной группы не было, и низкая частота рецидивов могла быть обусловлена микрохирургической диссекцией семенного канатика. Последующее исследование, проведенное в том же учреждении и включавшее контрольную группу мужчин, у которых яички не были извлечены, показало схожие показатели рецидивов и улучшение параметров спермы в обеих группах [Ramasamy R. et al., 2006]. Аналогичным образом, контролируемое рандомизированное исследование, проведенное Hou Y. и соавт. (2015), не выявило различий в показателях рецидивов или улучшении спермограммы, но констатировало, что перевязка губеранкулярных вен увеличивала время операции в среднем на 6 минут и повышала частоту отека мошонки яичек (что наводит на мысль, что перевязка этих вен приводит к окклюзии нормальных венозных систем). В то же время рандомизированное контролируемое исследование A-lameh F. и соавт. [2018] показало меньшее количество рецидивов, большее улучшение подвижности сперматозоидов и отсутствие возрастания осложнений в группе, подвергшейся перевязке губернакулярной вены.

По мнению экспертов, перевязка наружных семенных вен проста, занимает минимум операционного времени, может уменьшить количество рецидивов и выполняется в плановом порядке. Перевязка губернакулярной вены требует дополнительных действий и большего разреза для доступа к яичку. Поскольку польза от этого дополнительного шага спорна, его следует считать необязательным и, как предложили респонденты, можно отказаться от него полностью или ограничиться отдельными случаями варикоцеле III степени или его рецидива [Shah R. et al., 2023].

При обсуждении тактики лечения пациентов с двусторонним варикоцеле результаты опроса показали, что 63,8 % респондентов будут оперировать с двух сторон только в случае наличия клинического варикоцеле с двух сторон, а 18,8 % будут оперировать правую сторону даже при субклиническом

варикоцеле (СВ). Кроме того, 17,4 % заявили, что не выполняют одновременную двустороннюю ВЭ [Shah R. et al., 2023].

Хотя в рекомендациях ЕАУ и ААУ четко указано, что пациентов с СВ нет необходимости оперировать, но нет и конкретных рекомендаций относительно правостороннего СВ при наличии левостороннего клинического варикоцеле.

Обсуждая эту проблему в систематическом обзоре, Ou N. и соавт. (2019) было высказано предпочтение перед двусторонней ВЭ при наличии двустороннего клинического варикоцеле. Однако выбор процедуры становится менее очевидным, если варикоцеле с правой стороны является неясным или субклиническим. В крупном метаанализе рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) с участием 637 пациентов сравнивались результаты односторонней и двусторонней перевязки яичковых вен у мужчин с левосторонним клиническим и правосторонним СВ [Niu Y. et al., 2018]. Авторы сообщили об отсутствии существенной разницы в повышении концентрации и подвижности сперматозоидов в обеих группах, но отношение шансов наступления спонтанной беременности составило 1,73 в пользу двусторонней перевязки. Авторы пришли к выводу, что двусторонняя перевязка вен может быть более эффективной, но необходимы дополнительные РКИ.

В проспективном РКИ, проведенном Sun X.L. и соавт. (2018), сравнивались результаты через год после односторонней (179 мужчин) и двусторонней (179 мужчин) ВЭ у бесплодных мужчин с клиническим варикоцеле слева и СВ справа. В обеих группах наблюдалось улучшение, но у пациентов с двусторонней операцией концентрация сперматозоидов, их прогрессивная подвижность и морфология были значительно выше, и частота наступления беременности у супруг также была выше (42,5 % против 26 %).

Другое, более раннее, исследование с участием 104 мужчин, проведенное в меньшем масштабе, показало, что показатели спермограммы и частота беременностей после односторонней или двусторонней ВЭ улучшились одинаково [Zheng Y. Q. et al., 2009].

По мнению экспертов, у пациентов с двусторонним клинически выраженным варикоцеле следует выполнять двустороннюю операцию. Однако в медицинской литературе существуют разногласия по поводу одновременной операции у пациентов с клиническим варикоцеле слева и СВ справа, поэтому однозначных рекомендаций дать нельзя. Принимая во внимание общее предписание, консенсус экспертов рекомендует не оперировать пациентов с СВ справа в этой ситуации. Если врач рассматривает возможность двусторонней перевязки вен в таком случае, то это должно быть совместное решение хирурга и пациента с учетом того, что польза от двусторонней операции сомнительна, а ее выполнение требует дополнительного времени и разреза [Shah R. et al., 2023].

Касательно *криоконсервации спермы перед варикоцелектомией* — мнения респондентов разделились. В целом 32,5 % врачей никогда не рекомендуют его, в то время как 32,5 % рекомендуют его при тяжелой форме олигоастенотератозооспермии (ОАТ), а 25,5 % считают криоконсервирование целесообразным при операции на единственном яичке [Shah R. et al., 2023]. Однако нет никаких рекомендаций относительно того, когда следует подвергать криоконсервации сперму перед вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Обсуждая эту проблему нужно отметить, что семенная артерия может быть повреждена во время ВЭ, особенно при использовании хирургических методов без увеличения, и это может еще больше ухудшить и без того нарушенный сперматогенез со значительными последствиями, если изначальное количество сперматозоидов было очень низким [Sun X. L. et al., 2018]. Кроме того, у мужчин с тяжелой формой ОАТ без выполнения ВЭ может естественным образом развиться азооспермия [Chehval M. J. et al., 1992]. Не у всех мужчин после ВЭ показатели спермы улучшаются, а иногда наблюдается ухудшение, которое может даже привести к азооспермии у мужчин с выраженной олигозооспермией до операции [Addar A. M. et al., 2021]. Поэтому представляется целесообразным рекомендовать криоконсервацию спермы перед ВЭ мужчинам с выраженной олигозооспермией. Кроме того, после вазэктомии [Chan P. T. et al., 2005] редко может возникать атрофия яичек, и хотя это может не иметь большого значения, если есть нормальное контралатеральное яичко, для мужчины с единственным яичком это может иметь катастрофические последствия. Поэтому безопаснее криоконсервировать сперму перед вазэктомией у пациентов с единственным яичком [Shah R. et al., 2023].

По мнению экспертов, криоконсервация спермы перед ВЭ не рекомендуется в качестве обычной процедуры, поскольку дополнительные расходы не оправданы. Однако в соответствии с результатами обследования, это следует учитывать при наличии единственного яичка или тяжелой формы ОАТ (менее 100 000/мл). Криоконсервация спермы также может быть рассмотрена у мужчин с варикоцеле, которые имеют тяжелую ОАТ и прогрессивно снижающиеся параметры спермы, но откладываются ВР [Shah R. et al., 2023].

*Вопрос о биопсии яичка во время ВЭ при ОАТ* тоже является дискуссионным и подавляющее большинство (94,1 %) респондентов во время операции биопсию не выполняют [Shah R. et al., 2023]. По мнению экспертов, биопсия яичек во время ВЭ у пациентов с ОАТ не показана [Shah R. et al., 2023]. В рекомендациях же нет указаний на необходимость биопсии яичек при проведении ВЭ у пациентов с ОАТ.

Обсуждая эту проблему отмечено, что, хотя в прошлом биопсия яичек во время ВЭ выполнялась в «прогностических целях», в настоящее время она

не рекомендуется, поскольку нет доказательств того, что результаты биопсии влияют на дальнейшее лечение [Barazani Y. et al., 2005]. Эта манипуляция может привести к образованию антиспермальных антител, которые впоследствии могут повлиять на параметры спермы в плане ее ухудшения.

Одновременная биопсия яичек целесообразна при оперативном лечении пациентов с варикоцеле при бесплодии у мужчин с двусторонним микролитиазом яичек для выявления неоплазии зародышевых клеток *in situ* (GCNIS) и риска развития в будущем опухоли зародышевых клеток яичек (TGCT) (рекомендации ЕАУ 10.4.2.2).

### **7.11. Последующее наблюдение и рецидивы после лечения варикоцеле**

Еще одной из дискуссионных аспектов варикоцеле является послеоперационное ведение пациентов. Согласно опросу 514 респондентов 14,8 % (77/521) рекомендовали проводить ультразвуковое исследование после ВЭ всем пациентам, а 21,7 % (113/521) никогда не назначали УЗИ после операции. Другие рекомендовали его при подозрении на рецидив варикоцеле, отсутствии улучшения показателей эякулята, болях в яичке, никогда и при всех перечисленных случаях [Shah R. et al., 2023].

В руководстве ААУ/АОРМ (пункт 21) рекомендуется не выполнять рутинное УЗИ мошонки для выявления варикоцеле; нет конкретных рекомендаций по использованию УЗИ для наблюдения пациентов или выявления рецидива. В руководстве ЕАУ (10.4.3.2) рекомендуется выполнять доплерографию мошонки для выявления рецидива варикоцеле, если после ВЭ показатели спермы не улучшаются.

Обсуждая послеоперационное ведение пациентов с варикоцеле, некоторые считают, что обычное доплеровское УЗИ после ВЭ может служить мерой контроля качества, помогая врачу убедиться, что нет рецидива и артерия не повреждена. Однако у этого метода есть несколько недостатков помимо дополнительных затрат и времени. Часто доплеровское УЗИ после ВЭ может выявить варикоцеле, которое не является клинически значимым, и это может привести к ложному диагнозу «неудачная операция». В небольшом исследовании, проведенном на подростках после ВЭ, были отмечены значительные различия между клиническими и ультразвуковыми результатами. В 12 из 15 случаев [Lund L. et al., 2000] при УЗИ было выявлено рецидивирующее варикоцеле. Если при УЗИ после ВЭ обнаруживалось остаточное СВ, это могло привести к неоправданному разочарованию и беспокойству пациента, а также стать причиной дилеммы в выборе тактики лечения [Shah R. et al., 2023].

ЕАУ рекомендует выполнять доплерографию после ВЭ, если параметры спермы не улучшаются и есть подозрение на рецидив. Однако, как обсуждалось выше, неясно, имеет ли значение обнаруженный с помощью доплерографии рецидив, если клиническое обследование прошло нормально. Небольшое исследование Аксар Деѓirmenci N. и соавт. (2004) показало, что через 5 лет после ВЭ у 60 % мужчин был рецидив, когда они проходили доплерографию, что подтверждает предположение и возможном завышении частоты рецидивов после ВЭ при доплерографии. Однако после ВЭ часто наблюдается утолщение семенного канатика из-за тромбоза вен, и доплеровское УЗИ может подтвердить наличие значительного рефлюкса в утолщенном семенном канатике [Shah R. et al., 2023].

По мнению экспертов, обычное доплеровское УЗИ мошонки после ВЭ не рекомендуется, хотя некоторые хирурги могут выполнять его для контроля технического успеха ВЭ. Повторное УЗИ может быть назначено, если показатели спермы не улучшились, боль в яичке не прошла, а при физическом осмотре были выявлены признаки рецидивирующего варикоцеле [Shah R. et al., 2023].

Что касается *послеоперационных осложнений*, то данные респондентов указывает на их частоту менее 10 % (раневые инфекции; гипотрофии яичка, гематома мошонки, рецидив варикоцеле, гидроцеле, ухудшение параметров эякулята, отсутствие артериального кровотока в яичке) [Shah R. et al., 2023].

В последних рекомендациях ААУ/АОРМ не говорится о послеоперационных осложнениях, но в редакции 2011 г. указано, что лапароскопическая ВЭ сопряжена с риском серьезных внутрибрюшных осложнений. В рекомендациях ЕАУ (10.4.3.4) утверждается, что микрохирургическая ВЭ является наиболее эффективной и сопряжена с наименьшим количеством осложнений.

Обсуждая эту проблему, нужно отметить, что наиболее распространенными осложнениями, о которых сообщалось, были гидроцеле и рецидив варикоцеле. Оба этих осложнения можно свести к минимуму, используя увеличительное стекло, чтобы сохранить лимфатическую систему и перевязать все притоки семенной вены [Shah R. et al., 2023].

О снижении количества сперматозоидов после лечения также сообщали многие хирурги. Это может быть связано со спонтанными изменениями параметров спермы или с невыявленным повреждением артерии яичка, которое не привело к атрофии, но нарушило его функцию. Этого можно избежать, используя увеличительное стекло и другие интраоперационные меры для сохранения артерии яичка во время операции [Shah R. et al., 2023].

Эмболизация семенных вен не требует хирургического вмешательства и не сопряжена с риском повреждения артерии яичка. Однако этот метод

требует специальных навыков в области интервенционной радиологии, связан с более высокой частотой неудач и потенциально серьезными осложнениями, включая перфорацию сосудов, миграцию спирали, приводящую к тромбозу почечных вен, и тромбоз папиллярного сплетения [Lund L. et al., 2000].

По мнению экспертов, микрохирургическая ВЭ в паховой области связана с наименьшим количеством осложнений и является золотым стандартом для ВЭ. Однако хирургам следует придерживаться той техники, которая им привычна, поскольку плохо выполненная микрохирургическая операция принесет больше вреда, чем пользы. Тем не менее, чтобы свести к минимуму количество осложнений, хирургам, которые регулярно выполняют ВЭ, настоятельно рекомендуется пройти официальное обучение микрохирургии [Shah R. et al., 2023].

Анализ показал, что большинство респондентов зафиксировали возникновение рецидива варикоцеле в течение первого года у 35,1 % или между первым и вторым годом у 41 %. Основными факторами, указанными в качестве причин рецидива, были опыт хирурга (61 %) и/или хирургический подход (51,7 %), что указывает на то, что основной причиной являются пропущенные дополнительные венозные стволы. Однако 29,8 % назвали кремастерные вены, а 23,2 % — вены gubernaculum возможными причинами рецидива [Shah R. et al., 2023].

Мнения о том, как лечить пациента с рецидивом варикоцеле, разделились. В то время как 14,6 % рекомендовали повторять операцию при каждом рецидиве, 17,1 % заявили, что обычно не предлагают лечение при рецидиве варикоцеле [Shah R. et al., 2023]. Остальные респонденты приняли решение, основываясь на результатах первой операции, но выразили противоположные точки зрения. В то время как 27 % предложили бы повторную операцию, если бы после первой операции не было улучшений; 28,5 % предложили бы повторную операцию только в том случае, если бы после первой операции было значительное улучшение, за которым последовало постепенное ухудшение; а еще 12,7 % согласились бы не выполнять операцию, если бы после первой операции не было улучшений [Shah R. et al., 2023].

Выбор оперативного вмешательства также сильно различался. При рецидиве после микрохирургической субингвинальной ВЭ 34,9 % хирургов предпочли повторную операцию на этом уровне, в то время как 28,4 % предпочитали оперировать выше (паховая область — 14,5 %; операция Паломо — 8,7 %; лапароскопический метод — 5,2 %). Кроме того, 15 % рекомендовали венографическую окклюзию, а 21,8 % предпочли не лечить пациентов с рецидивом варикоцеле [Shah R. et al., 2023].

В рекомендациях ЕАУ 10.4.3.4 указано, что паховая/субингвинальная микрохирургическая операция по поводу варикоцеле имеет самую низкую частоту рецидивов по сравнению с другими хирургическими методами, а у эндоваскулярных методов окклюзии вен значительно более высокая частота рецидивов варикоцеле. В рекомендациях 10.4.3.2 рекомендуется выполнять доплерографию для выявления рецидива варикоцеле, если после операции по поводу варикоцеле не наблюдается улучшений, но не говорится о вероятности положительного эффекта от операции по поводу рецидива варикоцеле.

При обсуждении частоты рецидивов было отмечено, что она варьирует в широких пределах в зависимости от хирургического подхода, оперативной техники, продолжительности и метода наблюдения [Rotker K. et al., 2016]. Рецидив варикоцеле вызывает беспокойство как у хирурга, так и у пациента. Ранний рецидив — это остаточное варикоцеле, которое снова увеличивается. Неперевязанные мелкие венозные семенные вены являются основной причиной рецидива, поэтому микрохирургическая ВЭ имеет самую низкую частоту рецидивов, поскольку можно выявить и перевязать мелкие венозные притоки [Franco G. et al., 1999]. Роль кремастерной и вен губернакулума до сих пор обсуждается. Franco G. и соавт. (1999) провели венографию левой подвздошной вены у 73 мужчин с первичным или рецидивирующим варикоцеле и не смогли выявить рефлюкс из экстрафуникулярных вен в папиллярное сплетение. Они заметили, что кремастерная вена всегда была спавшейся даже при сильном расширении, и пришли к выводу, что она играет ограниченную роль в патогенезе варикоцеле или его рецидиве (если вообще играет). Однако большинство респондентов сообщили, что перевязывали кремастерные вены [Shah R. et al., 2023].

Разнообразие методов лечения, используемых респондентами, позволяет предположить, что польза от повторной операции при рецидивирующем варикоцеле неясна. Однако систематический обзор [Rotker K. et al., 2016] посвященный оперативному лечению мужчин с варикоцеле, которым была выполнена ВЭ при его рецидиве с помощью хирургического вмешательства, ретроградной эмболизации или антеградной склеротерапии, показал высокую эффективность лечения рецидива и значительное улучшение показателей спермы.

По мнению экспертов, следует перевязать все протоки семенной вены, чтобы предотвратить рецидив. Если кремастерные вены легкодоступны (как при низком доступе), их также следует перевязать. Не рекомендуется извлекать яички для перевязки гундеровых вен. Операция по поводу рецидива варикоцеле может быть рекомендована, но с осторожностью в отношении шансов на улучшение качества спермы. Если предыдущая операция по удалению

варикоцеле была выполнена с использованием высокого подхода, то повторная операция должна быть выполнена на субпаховом или паховом уровне. Если первичная операция была выполнена в паховой области, то повторная операция может быть выполнена на более низком уровне, но будет значительно сложнее, поэтому можно рассмотреть возможность венографической окклюзии или пахового подхода [Shah R. et al., 2023].

## 7.12. Результаты оперативного лечения варикоцеле

Основными результатами успешного оперативного лечения больных варикоцеле, по мнению респондентов, считается значительное улучшение параметров спермы (у 58,7 %), увеличение числа беременностей (на 16,3 %) или увеличение числа живорожденных (на 9,8 %), улучшение параметров спермы до нормы (у 15,2 %). Большинство пациентов (73,9 %) выполнили спермограмму через 3 месяца, 19 % предпочли подождать до 6 месяцев, а остальные раньше или позже, чем через 3–6 месяцев [Shah R. et al., 2023].

В рекомендациях ААУ/АОРМ и ЕАУ говорится о результатах ВЭ с точки зрения как параметров спермы, так и частоты наступления беременности. В рекомендациях ЕАУ также говорится, что ВЭ снижает фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) и улучшает оксидативный стресс (ОС).

Обсуждая данную проблему, эксперты Кохрейновских и систематических обзоров, посвященных эффективности ВЭ, в качестве важных показателей эффективности результатов выделяют частоту наступления спонтанной беременности и живорождения [Persad E. et al., 2021]. Большинство врачей, принявших участие в этом опросе, считали ВЭ успешной, если показатели спермы значительно улучшались. Это может отражать тот факт, что беременность зависит от многих факторов, как мужских, так и женских, и что роль ВЭ заключается в улучшении одного из этих факторов. Кроме того, ВЭ может помочь улучшить результаты ЭКО. Возражение заключается в том, что если частота живорождения не меняется, то улучшение, вызванное ВЭ, не имеет значения.

По мнению экспертов, у пациентов после ВЭ улучшаются показатели спермы и функции сперматозоидов. Однако влияние этого на частоту наступления беременности и живорождения может быть ограниченным, поскольку оно зависит от многих других факторов. Таким образом, хотя улучшение показателей спермы после ВЭ может не привести к пропорциональному увеличению частоты живорождения, улучшение показателей спермы является основным показателем эффективности ВЭ. Кроме того, улучшение показателей спермы может позволить парам добиться успеха с помощью менее дорогостоящих методов лечения, таких как циклы индукции овуляции или ВМИ, а не

ЭКО. Таким образом, улучшение показателей спермы после ВЭ будет полезным результатом для этих пациентов [Shah R. et al., 2023].

Другим обсуждаемым аспектом являются *шансы на улучшение показателей спермы* после ВЭ. 43 % респондентов предположили, что вероятность значительного улучшения показателей спермы составляет от 50 до 70 %, а 59,9 % врачей отметили вероятность спонтанной беременности от 30 до 50 % [Shah R. et al., 2023].

В рекомендациях ААУ/АОРМ (утверждение 25) приводится предполагаемая частота наступления беременности в 52 % (95 % ДИ, 24–83 %) после микрохирургической ВЭ. В руководстве ЕАУ (10.4.3.3.2) приводятся результаты двух метаанализов, согласно которым ВЭ повышает шансы на беременность с комбинированным коэффициентом риска 2,39 (95 % ДИ, 1,56–3,66) и 4,15 (95 % ДИ, 2,31–7,45), при этом улучшение наступает в течение двух сперматогенных циклов, а спонтанная беременность наступает через 6–12 месяцев.

Было опубликовано несколько метаанализов, оценивающих влияние ВЭ на параметры спермы и частоту наступления беременности. В них сообщается об улучшении параметров спермы и частоты наступления беременности, что согласуется с рекомендациями респондентов опроса [Kim K. H. et al., 2013; Baazeem A. et al., 2011].

По мнению экспертов, пациентов можно информировать, что после ВЭ у них есть 50–70 % шансов на значительное улучшение показателей спермы и от 30 до 50 % шансов на естественную беременность у их супруг. Однако необходимо лучше определять ожидаемые результаты ВЭ и предоставлять более точный индивидуальный прогноз, основанный на клинических данных, показателях спермы, уровне гормонов, прогностических биомаркерах, продолжительности бесплодия и возрасте пары. Было бы полезно иметь проверенную прогностическую модель [Shah R. et al., 2023].

Большой интерес представляет *время до максимального улучшения параметров эякулята* после лечения пациентов с варикоцеле.

Согласно опросам респондентов, существует значительный разброс в ожидаемом времени до максимального улучшения состояния спермы. Около 34 % врачей выбрали срок от 3 до 6 месяцев, 29,2 % — от 6 до 9 месяцев, а 26,7 % — от 9 до 12 месяцев. Наконец, 8,6 % предложили подождать более 12 месяцев [Shah R. et al., 2023].

Согласно рекомендациям ААУ/АОРМ и ЕАУ, улучшение следует ожидать в течение 1–2 сперматогенных циклов, то есть в течение 3–6 месяцев, и рекомендуется сдавать анализ спермы каждые 3–12 месяцев.

Обсуждение относительно ожидаемого времени до максимального улучшения состояния имеет клиническое значение, поскольку отсутствие улучшения к этому сроку будет указывать на неэффективность процедуры и необходимость продолжения ВРТ. Слишком долгое ожидание приведет к ненужной задержке на следующем этапе.

В нескольких исследованиях изучалось время, необходимое для достижения максимального улучшения после ВЭ. Большинство из них показывают, что улучшение параметров спермы происходит в течение первых 3 месяцев после ВЭ, а затем значительного улучшения не наблюдается [Fukuda T. et al., 2015; Al Bakri A. et al., 2012; Ghaed M. A. et al., 2020]. Machen G. L. и соавт. (2019) разделили пациентов на группы в зависимости от времени, прошедшего после вазэктомии, и сообщили, что у 78,8 % пациентов наблюдалось улучшение через 3 месяца, у 16,9 % — через 6 месяцев и у 4,2 % — более чем через 6 месяцев. При оценке состояния мужчин с тяжелой олигозоспермией до операции, при которой концентрация сперматозоидов в эякуляте составляла менее 5 млн/мл, наибольшее улучшение наблюдается в период от 3 до 6 месяцев после операции [Masterson T. A. et al., 2019].

Согласно мнениям экспертов, большинство данных свидетельствует, что если улучшение и происходит, то в первые 3 месяца после операции, что соответствует циклу сперматогенеза. Однако у мужчин с тяжелой формой ОАТ для достижения максимального улучшения может потребоваться до 6 месяцев. Если улучшение показателей спермы не наступило к 12-му месяцу после операции, то маловероятно, что оно наступит. Следует учесть, что исследование спермы ранее чем через 3 месяца после ВЭ может привести к ошибочной оценке результатов [Shah R. et al., 2023].

В заключение нужно отметить, что варикоцеле — наиболее распространенная устранимая причина мужского бесплодия. С одной стороны, в отдельных случаях лечение варикоцеле позволяет улучшить показатели спермы и повысить частоту наступления беременности. С другой стороны, высокая распространенность заболевания, а также знание того, что многие пациенты с варикоцеле фертильны, может привести к избыточному лечению. Урологи и андрологи, а также все врачи, играющие важную роль в лечении этого распространенного заболевания, должны тщательно консультировать пациентов после анализа их истории болезни, результатов физикального обследования и всех соответствующих клинических параметров, прежде чем вести их в операционную.

## ГЛАВА 8. РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЦЕЛЕ

Мужское бесплодие встречается в 30–50 % случаев [Sharlip I. D. et al., 2002] и остается спорным по некоторым аспектам как этиологии, так диагностики и лечения. На ухудшение количественных и качественных показателей спермы может влиять ряд факторов окружающей среды и состояния здоровья. Наиболее распространенными факторами окружающей среды являются неблагоприятное воздействие стресса, злоупотребление табаком, алкоголем и наркотиками, избыточный вес, нездоровое питание, травмы половых органов, воздействие токсичных веществ, таких как тяжелые металлы, пестициды и ксеноэстрогены, которые нарушают гомеостаз гипофизарно-гипоталамической-гонадной системы, а также воздействие тепла и электромагнитного излучения [Sakkas D. et al., 1999; Wong W. Y. et al., 2000; Durairajanayagam D., 2018; Antoniassi M. P. et al., 2016; Dimitriadis et al., 2021; Dimitriadis F. et al., 2022]. Наиболее распространенными патологическими причинами мужского бесплодия являются варикоцеле и хронические инфекции мужской репродуктивной системы [Walczak-Jedrzejowska R. et al., 2013]. Такие факторы могут приводить к образованию свободных радикалов кислорода и развитию окислительного стресса, который, как считается, лежит в основе мужского бесплодия [Dutta S. et al., 2019; Agarwal A. et al., 2006; Dada R. et al., 2010]. Окислительный стресс может играть все более важную роль в факторах окружающей среды, когда выработка АФК превышает естественную способность организма нейтрализовать антиоксиданты [Tremellen K., 2008; Symeonidis E. N. et al., 2021].

Последние данные за 2022 г. подтверждают, что средиземноморская диета защищает от мужского бесплодия и риска развития рака, вызванного загрязнением окружающей среды [Montano L. et al., 2022]. Авторы сообщили о снижении мужской фертильности во всем мире из-за загрязнения окружающей среды. Опубликован отчет о молекулярных изменениях и серьезных отклонениях в сперматозоидах молодых мужчин, живущих в загрязненных районах [Perrone P. et al., 2022].

Некоторые данные подтверждают роль АФК в мужском бесплодии [Saleh R. A. et al., 2002; Agarwal A. et al., 2005; Makker K. et al., 2009; Lafuente R. et al., 2013]. Сперматозоиды имеют уникальную структуру плазматической мембраны, содержащую значительное количество полиненасыщенных жирных кислот, которые повышают ее гибкость, необходимую для проникновения в яйцеклетку. К сожалению, эта мембрана очень уязвима для воздействия АФК [Makker K. et al., 2009; Sheweita S. et al., 2005]. Точная реакция, по-

видимому, представляет собой каскад перекисного окисления липидов, который нарушает целостность мембраны, снижая подвижность сперматозоидов и, следовательно, фертильность. Кроме того, АФК приводит к значительному повреждению ДНК [Hosen M. B. et al., 2015].

Сниженный репродуктивный потенциал у мужчин с диагнозом «варикоцеле» коррелирует с повышенным уровнем ОС, снижением общего количества и подвижности сперматозоидов, ухудшением их морфологии, повышенной фрагментацией митохондриальной и геномной ДНК (в 8 раз выше, чем у здоровых людей), повышенной частотой апоптоза и некроза сперматозоидов, а также уменьшением размера яичка со стороны варикоцеле [Gual-Frau J. et al., 2015; Wang H. et al., 2015]. Варикоцеле и курение (10 сигарет в день) оказывают синергетическое негативное влияние на подвижность и морфологию сперматозоидов [Collodel G. et al., 2009]. В настоящее время стандартным методом лечения пациентов с установленным диагнозом «варикоцеле», в том числе мужчин с нарушениями фертильности, является его хирургическое удаление [Garg H. et al., 2016]. Было доказано, что такое лечение снижает тепловое воздействие на область яичек и улучшает или даже нормализует активность защитных ферментных и неферментных антиоксидантных систем в мужской сперме. Однако данные о частоте наступления беременности после лечения неубедительны [Agarwal A. et al., 2012]. К сожалению, у некоторых мужчин, проходящих лечение от бесплодия, вызванного варикоцеле, показатели спермы не улучшаются [Moshtaghion S.-M. et al., 2013]. Альтернативные, неинвазивные методы лечения, включающие использование средств, снижающих ОС, могут быть полезны для этих и, возможно, других пациентов [Barekat F. et al., 2016]. Однако результаты сравнительного анализа хирургического лечения как такового и хирургического лечения в сочетании с приемом АС оказались неубедительными [Barekat F. et al., 2016; Pourmand G. et al., 2014].

*Лечение АС* обычно назначают при мужском бесплодии, вызванном повышенным уровнем ОС, в том числе у пациентов с варикоцеле и идиопатическим бесплодием [Наумов Н. П. и соавт., 2019; Кульченко Н. Г., 2018; Walczak-Jedrzejowska R. et al., 2013]. Основным механизмом действия таких препаратов заключается в предотвращении перекисного окисления липидов мембран и, в меньшей степени, ДНК [Moshtaghion S. M. et al., 2013]. Обоснованность приема АС внутрь и их положительное влияние на репродуктивную функцию мужчин подтверждается лишь несколькими исследованиями [Martín-Hidalgo D. et al., 2019]. Лечение такими препаратами, особенно у пациентов с варикоцеле, может способствовать не только улучшению общих показателей

спермы, но и снижению степени фрагментации ДНК в сперматозоидах с последующим повышением фертильности [Barekat F. et al., 2016]. Несмотря на противоречивые данные пероральный прием соединений с антиоксидантной активностью, по-видимому, улучшает показатели спермы, такие как подвижность и концентрация, и снижает повреждение ДНК, но нет достаточных доказательств того, что фертильность и живорождение действительно повышаются после их приема. Кроме того, это зависит от типа АС, продолжительности лечения и даже от диагностики фертильности мужчины, а также от других факторов [Martin-Hidalgo D. et al., 2019].

При выборе лечения АС используют классификацию спермограммы ВОЗ (2021) согласно следующим патологиям: астеноспермия (сниженная подвижность), олигозооспермия (низкая концентрация), тератозооспермия (аномальная морфология) и их сочетание. Согласно действующему руководству ВОЗ от 2021 г. стандартные значения параметров спермы следующие: общее количество сперматозоидов — 39 млн в эякуляте или больше, концентрация сперматозоидов = или > 16 млн/мл, объем спермы — 1,4 мл или больше, прогрессивная подвижность сперматозоидов — 30 % или больше, нормальная морфология = или > 4 % [Boitrelle F. et al., 2021].

В последние десятилетия андрологи уделяли наибольшее внимание влиянию ОС на мужское бесплодие и роли перорального приема антиоксидантов в улучшении качества спермы. В большинстве этих исследований сообщается о положительной корреляции между приемом АС и мужской фертильностью. Однако некоторые исследования дали отрицательные результаты и привели к противоречивым рекомендациям. Что касается последних рекомендаций ЕУА, то однозначных рекомендаций по приему АП не существует [Jungwirth A. et al., 2012].

К естественным АС в организме человека относятся витамины С и Е, супероксиддисмутаза, тиоредоксин и глутатион, которые способны нейтрализовать активность свободных радикалов и защищать сперматозоиды от АФК [Tremellen K. et al., 2008]. Это приводит к снижению концентрации АС в сперме бесплодных мужчин. Это наблюдение может объяснить высокий уровень АФК у бесплодных мужчин по сравнению с фертильными [Sukcharoen N. et al., 1995]. За последние десятилетия в области мужского бесплодия было достигнуто много успехов. Тесты на фертильность, такие как определение ФДС и ОС, широко используются для более глубокого понимания истинного потенциала мужской фертильности [Наумов Н. П. и соавт., 2019; Кульченко Н. Г., 2018; Agarwal A. et al., 2006]. В табл. 7 показан принцип действия доступных АС.

**Способ действия широко доступных антиоксидантов  
[Dimitriadis F. et al., 2023]**

<b>№</b>	<b>Антиоксидант</b>	<b>Механизм действия</b>
1	Аскорбиновая кислота (витамин С)	Нейтрализует свободные радикалы
2	Ферментативные антиоксиданты (каталаза, пероксидаза и др.)	Нейтрализует свободные радикалы
3	Фолиевая кислота (витамин В <sub>9</sub> )	Выводит свободные радикалы
4	Токоферол (витамин Е)	Нейтрализует свободные радикалы
5	Селен	Повышает ферментативную антиоксидантную активность
6	Цинк	Ингибирование никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы
7	Карнитины	Нейтрализует свободные радикалы; действует как источник энергии
8	CoQ <sub>10</sub>	Восстановленная форма, активная в организме человека, поглощает свободные радикалы, образующиеся в митохондриальной системе переноса электронов
9	N-ацетилцистеин	Поддерживает ферментативную антиоксидантную активность
10	Ликопин	Нейтрализует свободные радикалы

Согласно метаанализу Dimitriadis F. и соавт. (2021) наиболее часто изучаемыми АС и используемыми дозами были витамин С, витамин Е, цинк, карнитины [L-карнитин или L-ацетилкарнитин], кофермент Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>), N-ацетилцистеин (NAC), селен (Se), фолиевая кислота и ликопин. Использованные АС приведены в табл. 8.

**Препараты с потенциальным положительным эффектом  
при мужском бесплодии [Dimitriadis F. et al., 2023]**

<b>Название</b>	<b>Дозировка вещества, мг</b>
Витамин Е	400
Карнитины	500–1000
Витамин С	500–1000
CoQ <sub>10</sub>	100–300
N-ацетилцистеин	600
Цинк	25–400
Фолиевая кислота	0,5
Селен	200
Ликопин	6–8

Обсудим наиболее часто используемые антиоксиданты.

**Витамин Е + Витамин С.** Аскорбиновая кислота (витамин С) — это водорастворимый антиоксидант, который является важным кофактором в реакциях гидроксирования и аминирования [Linster C. L. et al., 2007]. В сочетании с витамином Е она играет ключевую роль в синтезе коллагена, протеогликанов и межклеточного матрикса [Kefer J. C. et al., 2009]. Витамин С в больших количествах содержится в семенной плазме [Dawson E. B. et al., 1987; Ko E. Y. et al., 2012]. Более высокие дозы витамина С приводят к более высокой концентрации в семенной плазме и могут предотвращать повреждение ДНК [Colagar A. H. et al., 2009]. Аскорбиновая кислота также является АС с высоким антиоксидантным потенциалом. Низкая концентрация аскорбиновой кислоты в сперме приводит к фрагментации ДНК и ухудшению других показателей качества спермы [Gual-Frau J. et al., 2015; Song G. J. et al., 2006]. Его присутствие в семенной жидкости значительно защищает сперматозоиды от перекисного окисления ДНК и способствует улучшению подвижности [Walczak-Jedrzejowska R. et al., 2013; Asadi F. et al., 2017].

Витамин Е — это жирорастворимый антиоксидант, способный нейтрализовать свободные радикалы, тем самым защищая клеточные мембраны от свободных радикалов. Он также предотвращает каскад перекисного окисления липидов, тем самым улучшая функции других антиоксидантов [Brigelius-Flohé R. et al., 1999]. Кроме того, было доказано, что витамин Е подавляет выработку АФК у бесплодных мужчин [Kessopoulou E. et al., 1995].

Greco E. и соавт. (2005) в рамках своего исследования с участием бесплодных мужчин заявили, что два месяца лечения одним граммом витаминов С и Е повысили вероятность успешного ИКСИ у пациентов с поврежденной ДНК сперматозоидов и снизили частоту повреждений ДНК у этих пациентов [Greco E. et al., 2005].

Moslemi M. K. и Tavanbakhsh S. сообщали о 690 бесплодных мужчинах с идиопатической астенотератоспермией, которые ежедневно получали витамин С с селеном (200 мкг) в дополнение к витамину Е (400 МЕ). Добавки давались не менее 100 дней. Авторы сообщили об общем улучшении подвижности, морфологии сперматозоидов в 52,6 % (362 случая) случаев или того и другого, а также о самопроизвольной беременности в 10,8 % (75 случаев) случаев по сравнению с отсутствием лечения [Moslemi M. K., Tavanbakhsh S., 2011].

**Карнитин.** L-карнитин (3-аминомасляная кислота) является витамином, который метаболизируется в организме человека. Участие L-карнитина в промежуточном метаболизме играет важную роль в образовании эфиров L-ацетилкарнитина [Arduini A. et al., 2008]. Высокая концентрация L-карнитина в организме человека наблюдается в придатке яичка, более чем в 2000 раз

выше, чем в сыворотке [Radigue C. et al., 1996; Enomoto A. et al., 2002]. Его высокий уровень в придатке яичка является результатом непрерывного процесса секреции в этом органе [Arduini A. et al., 2008]. Результаты показывают положительную корреляцию между подвижностью сперматозоидов и повышенным содержанием L-карнитина (в придатке яичка) и L-ацетилкарнитина (в сперме) [Radigue C. et al., 1996].

На сегодняшний день было проведено несколько исследований, посвященных влиянию L-карнитина как АС. Двойное слепое контролируемое клиническое исследование влияния L-карнитина на мужское бесплодие среди 60 бесплодных мужчин с ОАТ выявило положительную связь между L-карнитином и L-ацетилкарнитином и подвижностью сперматозоидов. Интересно, что эта связь была более значимой при более низкой подвижности сперматозоидов до начала лечения [Lenzi A. et al., 2004].

L-карнитин, который, как впервые сообщил Kohengkul S. и соавт. (1977), положительно влияет на качество спермы и добавление L-ацетилкарнитина значительно улучшает подвижность сперматозоидов [Kohengkul S. et al., 1977]. Позже было показано, что L-карнитин играет важную роль в процессе выработки энергии на клеточном уровне, участвуя в бета-окислении длинноцепочечных жирных кислот [Bremer J., 1983]. Его значительный антиоксидантный потенциал также является важным свойством. Было показано, что применение L-карнитина как отдельно, так и в сочетании с другими веществами, такими как L-ацетилкарнитин, способствует увеличению общего количества сперматозоидов, их концентрации и подвижности у пациентов, у которых ранее было диагностировано бесплодие по разным причинам. В некоторых исследованиях также сообщалось о значительном улучшении морфологии сперматозоидов при антиоксидантной терапии [Garg H. et al., 2016; Gual-Frau J. et al., 2015; Hamada A. et al., 2013].

Сообщено о влиянии L-карнитина и L-ацетилкарнитина на подвижность сперматозоидов и общую способность к связыванию свободных радикалов кислорода [Balercia G. et al., 2005]. В этом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании приняли участие 60 мужчин с идиопатической ОАТ. Через шесть месяцев у пациентов, принимавших карнитины, наблюдалась повышенная подвижность сперматозоидов и способность к связыванию свободных радикалов кислорода. У пациентов, принимавших карнитин, во время терапии наступила беременность в девяти случаях, а в группе, принимавшей L-карнитин и L-ацетилкарнитин, — в пяти случаях. Противоположные результаты приводят M. Sigman и соавт. (2006), которые не выявили положительную ассоциацию между приемом L-карнитина и L-ацетилкарнитина с подвижностью и концентрацией сперматозоидов.

Szymański M. и соавт. (2022) исследовали 163 мужчин с идиопатическим бесплодием ( $n = 78$ ) и с бесплодием, связанным с варикоцеле ( $n = 85$ ). Все пациенты получали лечение препаратом для лечения мужской фертильности, содержащим комбинацию 1725 мг L-карнитина фумарата, 500 мг L-ацетил карнитина, 90 мг витамина C, 20 мг коэнзима Q<sub>10</sub>, 10 мг цинка, 200 мкг фолиевой кислоты, 50 мкг селена и 1,5 мкг витамина B<sub>12</sub> (Proceed® Plus, Sigma-Tau, Италия) дважды в день в течение 6 месяцев с момента постановки диагноза «бесплодие». Лечение привело к значительному улучшению общих показателей спермы, в частности количества сперматозоидов у 81 % пациента, их концентрации (85 %), общей подвижности (55 %) и прогрессивной подвижности (65 %). Эта антиоксидантная терапия оказала особенно заметное терапевтическое воздействие на пациентов с варикоцеле III степени, у которых прогрессивная подвижность улучшилась в большей степени, чем у мужчин с менее выраженным варикоцеле или без него. Однако значительного улучшения морфологии сперматозоидов не наблюдалось — только у 22 % испытуемых. Авторы заключают, что применение антиоксидантной терапии представляется целесообразным для мужчин с идиопатическим бесплодием, а также в качестве вспомогательного средства для мужчин с бесплодием, связанным с варикоцеле, у которых хирургическое лечение не привело к улучшению. Его применение следует рассматривать в первую очередь у пациентов с варикоцеле III степени, которые отказываются от хирургического лечения или у которых такое лечение невозможно по разным причинам.

**Коэнзим Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>)** (убихинон) — еще один антиоксидант, компонент цепи переноса электронов, он участвует в аэробном клеточном дыхании, в ходе которого вырабатываются клеточные энергетические соединения, такие как АТФ. Было показано, что это жирорастворимое витаминоподобное вещество присутствует в клеточных мембранах и липопротеинах [Ernster L. et al., 1993].

Благодаря своему антиоксидантному потенциалу и роли в окислительной дыхательной цепи митохондрий коэнзим Q<sub>10</sub>, по-видимому, играет важную роль не только в формировании антиоксидантного потенциала, но и в процессе выработки энергии для подвижности сперматозоидов [Garg H. et al., 2016; Littarru G. P. et al., 2007; Mancini A. et al., 2011]. Лечение коэнзимом Q<sub>10</sub> улучшает общие показатели спермы, в том числе повышает концентрацию сперматозоидов и их прогрессивную подвижность [Garg H. et al., 2016; Mancini A. et al., 2011; Balercia G. et al., 2009; Festa R. et al., 2014].

Balercia и соавт. (2005) сообщили о влиянии CoQ<sub>10</sub> на подвижность сперматозоидов у бесплодных мужчин. В их исследовании 60 мужчин с идиопати-

ческой азооспермией получали терапию CoQ<sub>10</sub> в рамках двойного слепого контролируемого исследования. Через 6 месяцев лечения содержание CoQ<sub>10</sub> в эякуляте пациентов, получавших CoQ<sub>10</sub>, увеличилось, а подвижность сперматозоидов улучшилась. В этой группе пациентов произошло шесть спонтанных беременностей, в то время как в группе пациентов, принимавших плацебо, произошли три спонтанные беременности.

Safarinejad M. R. и соавт. (2012) сообщили о 228 мужчинах с бесплодием, у которых в ходе двойного слепого контролируемого исследования были выявлены отклонения в концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов. Они показали, что 26-недельное лечение убихиноном привело к улучшению плотности, морфологии и подвижности сперматозоидов в группе, принимавшей препарат, по сравнению с контрольной группой.

Nadjarzadeh A. и соавт. (2014) приводят результаты двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 47 бесплодных мужчин с ОАТ. Пациенты были случайным образом распределены в группу, получавшую 200 мг CoQ<sub>10</sub> или плацебо ежедневно в течение 16 недель. Исследование не выявило существенных изменений в параметрах спермы, таких как подвижность, плотность или морфология, в группе, получавшей плацебо. Однако общая после лечения значительно повысилась антиоксидантная способность ( $p < 0,05$ ). Авторы исследования показали, что трехмесячный прием CoQ<sub>10</sub> повышает уровень супероксиддисмутазы и каталазы у пациентов с азооспермией по сравнению с контрольной группой. Кроме того, авторы выявили положительную корреляцию между нормальной морфологией сперматозоидов и концентрацией CoQ<sub>10</sub>. Кроме того, в плазме спермы 8-изопростана в обеих группах ( $p = 0,003$ ) после приема добавок была обнаружена значительная разница. Они пришли к выводу, что концентрация CoQ<sub>10</sub> коррелирует с важными показателями спермы, такими как концентрация сперматозоидов, их подвижность и морфология благодаря повышению общей антиоксидантной способности.

Thakur A. S. и соавт. (2015) сообщили, что ежедневное употребление 150 мг CoQ<sub>10</sub> улучшает показатели спермы у мужчин с олигоспермией.

В этом контексте и в отличие от упомянутых выше исследований другой метаанализ показал, что прием CoQ<sub>10</sub> бесплодными мужчинами не увеличивает количество живорожденных детей или беременностей, однако улучшает общие показатели спермы, такие как подвижность и концентрация сперматозоидов, а также концентрацию CoQ<sub>10</sub> в сперме [Lafuente R. et al., 2013].

**Цинк** — распространенный в организме металл, уступающий по содержанию только железу. Всемирная организация здравоохранения сообщает, что 17,3 % населения мира рискуют получить недостаточное количество цинка с

пищей и что красное мясо, рыба и молоко содержат большое количество цинка [Wessells K. R. et al., 2012]. Цинк известен как металл, который играет важную роль в развитии яичек и созревании сперматозоидов [Elgazar V. et al., 2004], является важным элементом для правильного функционирования супероксиддисмутазы [Camejo, M. I. et al., 2011].

Низкая концентрация цинка в сперме связана со снижением способности сперматозоидов к оплодотворению [Ebisch I. M. W. et al., 2007]. Концентрация цинка напрямую связана с общим количеством сперматозоидов в сперме [Walczak-Jedrzejowska R. et al., 2013; Camejo M. I. et al., 2011] и обратно пропорциональна степени ФДС. Цинк является компонентом многих металлоферментов, в том числе супероксиддисмутазы, которая отвечает за снижение ОС, и многих других, участвующих в транскрипции, трансляции и репликации [Walczak-Jedrzejowska R. et al., 2013; Asadi N. et al., 2017; Nematollahi-Mahani S. N. et al., 2014; Chimienti F. et al., 2003; Zago M. P. et al., 2001]. Благодаря своим кофакторным, антиапоптотическим и антиоксидантным функциям цинк обеспечивает поддержание нормальной подвижности сперматозоидов и развитие сперматогенеза [Nematollahi-Mahani S. N. et al., 2014; Camejo M. I. et al., 2011; Chimienti F. et al., 2003; Zago M. P. et al., 2001; Ebisch I. M. W. et al., 2007].

Исследования показали, что добавки с цинком защищают сперматозоиды от окисления тиолов и, следовательно, могут восстановить нарушенную функцию эякулята. Alsalman A. R. S. и соавт. (2018) сообщили о 60 бесплодных мужчинах, которые в течение 3 месяцев получали 220 мг сульфата цинка в день, и было обнаружено, что уровень окисленных тиолов и качество спермы вернулись к норме.

Ebisch I. M. W. и соавт. (2006) сообщили о мужчинах, принимавших 66 мг цинка и 5 мг фолиевой кислоты в течение 26 недель. Они сообщили об улучшении концентрации сперматозоидов. Однако других улучшений показателей спермы не наблюдалось. В отличие от исходного уровня, была обнаружена положительная корреляция между подвижностью, концентрацией сперматозоидов в сыворотке крови, уровнем ингибина В и содержанием цинка.

Hadwan M. H. и соавт. (2014) проводили исследование влияния добавок с цинком на характеристики спермы у мужчин с ОАТ, в котором 60 фертильных и 60 бесплодных мужчин (с поправкой на возраст) ежедневно в течение 3 месяцев принимали по две капсулы сульфата цинка (по 220 мг в каждой). Результаты показали, что общее количество нормальных сперматозоидов, объем спермы и процент прогрессивно подвижных сперматозоидов увеличились после терапии. Чтобы подробно разобраться в результатах исследования, возможно, потребуется объяснить, как цинк связывается с белками в семенной плазме. В исследовании процент высокомолекулярных лигандов в

сперме у фертильных мужчин был выше, чем у бесплодных, что показывает, что добавки с цинком увеличивают процент высокомолекулярных лигандов у мужчин с ОАТ и повышают уровень низкомолекулярных лигандов до нормального.

В то же время М. Raigani и соавт. (2014) сообщили об отсутствии улучшения концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов у бесплодных мужчин с сильно нарушенными показателями спермы после 16 недель приема фолиевой кислоты, цинка и комбинации этих веществ.

**Селен и N-ацетилцистеин.** Было доказано, что селен является важным микроэлементом для биосинтеза тестостерона и формирования сперматозоидов [Flohé L. et al., 2007]. У человека было выявлено более 25 селенопротеинов, которые способствуют поддержанию нормальной структуры сперматозоидов. N-ацетилцистеин — это соединение, которое является продуктом реакции аминокислоты L-цистеина и функционирует как предшественник глутатионпероксидазы.

Дефицит селена может приводить не только к усилению ОС, но и к уменьшению размера яичек, атрофии семявыносящих протоков и структурным дефектам во время созревания сперматозоидов в придатке яичка, в то время как дефицит цинка может приводить к неблагоприятным изменениям в восстановлении повреждений ДНК и делении клеток [Walczak-Jedrzejowska R. et al., 2013; Samejo M. I. et al., 2011]. Дефицит селена часто встречается у мужчин с варикоцеле, и снижение его уровня напрямую связано с уменьшением количества сперматозоидов в эякуляте, а также с ухудшением их подвижности и морфологии [Walczak-Jedrzejowska R. et al., 2013; Samejo M. I. et al., 2011]. Было доказано, что добавки с селеном значительно снижают перекисное окисление мембран сперматозоидов и ДНК и улучшают общие показатели спермы, в частности подвижность и жизнеспособность сперматозоидов [Walczak-Jedrzejowska R. et al., 2013; Asadi N. et al., 2017].

Рандомизированные клинические исследования показали, что прием селена отдельно или в сочетании с другими соединениями улучшает количество, подвижность и морфологию сперматозоидов, а также их концентрацию у бесплодных мужчин [Safarinejad M. R. et al., 2009; Keskes-Ammar L. et al., 2003].

Safarinejad M. R. и соавт. (2009) сообщили о влиянии селена и N-ацетилцистеина на 468 бесплодных мужчин с идиопатической азооспермией, за которыми наблюдали в течение 30 недель. В результате уровень ФСТГ в сыворотке крови снизился, а уровень тестостерона и ингибина В повысился. В результате все показатели спермы значительно улучшились у пациентов, проходивших лечение. Кроме того, прием селена и N-ацетилцистеина дополнительно улучшил показатели спермы. Таким образом, авторы отметили, что

мульти-АС благодаря синергическому эффекту показали эффективные результаты при мужском бесплодии. Тем не менее различные исследования мульти-АС противоречивы.

Galatioto G.P. и соавт. (2008) проводили исследование, целью которого было определить эффективность терапии АС в отношении качества спермы и естественных беременностей у бесплодных мужчин через 6 месяцев после лечения ретроградного варикоцеле. Двадцать мужчин с варикоцеле получали N-ацетилцистеин и витаминно-минеральные комплексы (витамин Е, витамин С, витамин А, тиамин, биотин, витамин В<sub>12</sub>, рибофлавин, магний, железо, медь, марганец, цинк). В результате в группе, принимавшей препараты, наблюдалось значительное увеличение количества сперматозоидов. Напротив, не было обнаружено значимой связи между приемом мульти-АС и другими параметрами спермы, такими как морфология и подвижность. Через 12 месяцев не было зарегистрировано ни одной спонтанной беременности.

Abad С. и соавт. (2013) сообщили об исследовании, целью которого было определить влияние перорального приема АС на ФДС. В их выборке из 20 бесплодных пациентов с диагнозом ОАТ все участники получали 1500 мг L-карнитина, 60 мг витамина С, 20 мг СоQ<sub>10</sub>, 10 мг витамина Е, 10 мг цинка, 200 мкг фолиевой кислоты, 50 мкг селена и 1 мкг витамина В<sub>12</sub> в течение 3 месяцев. Полученные результаты показали, что процент сперматозоидов с поврежденной ДНК значительно снизился, а показали концентрации, подвижности, жизнеспособности и морфологии улучшились. Кроме того, было отмечено значительное улучшение целостности ДНК. В упомянутой статье говорится, что лечение АС улучшает качество спермы, в том числе основные показатели спермы и повреждение ДНК, а также помогает обеспечить целостность ДНК и снизить ФДС.

Tremellen К. и соавт. (2007) сообщили о результатах проспективного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 60 пар с бесплодными мужчинами. Пациенты были случайным образом распределены на две части: в группу лечения, принимавшую капсулы, содержащие 6 мг ликопина, 500 мг витамина С, 400 МЕ витамина Е, 26 мкг селена, 25 мг цинка, 5 мг фолиевой кислоты и 1000 мг чеснока, и группу, принимавшую плацебо, ежедневно в течение 3 месяцев. В группе с антиоксидантами наблюдалось статистически значимое повышение частоты наступления беременности (38,5 %) по сравнению с контрольной группой (16 %). В обеих группах не наблюдалось существенных различий в частоте оплодотворения яйцеклеток и качестве эмбрионов.

Основная проблема, связанная с применением антиоксидантов, заключается в их приеме, хотя убедительных доказательств пользы от лечения нет.

Как показано в крупных обзорах, например в обзоре Ávila С. и соавт. (2022) за 2022 г., существует мало исследований, демонстрирующих устойчивую пользу от антиоксидантной терапии, и доказательства в значительной степени противоречивы. Кроме того, имеющиеся доказательства, по-видимому, низкого качества, с соответствующим анализом в небольших группах.

Это также одна из основных причин, по которой европейские рекомендации в настоящее время не предлагают АС для бесплодных мужчин. Symeonidis E. N. и соавт. (2021) сообщили об отсутствии доказательств того, что изменения в качестве спермы могут повлиять на частоту успешных беременностей, которые являются основной целью лечения АС. Sengupta P. и соавт. (2022) зафиксировали, что передозировка АС может привести к избытку восстановителей и нарушить важные механизмы окисления в гомеостазе, негативно влияя на фертильность. Они также сосредоточились на балансе между окислительным и восстановительным стрессом в отношении целостности сперматозоидов. Согласно их исследованию интенсивное воздействие АС может усиливать восстановительный стресс, что приводит к нарушению функции сперматозоидов и, следовательно, может быть контрпродуктивным [Sadeghi N. et al., 2022].

**Фолиевая кислота** играет важную роль в биосинтезе ДНК, который очень активен в половых клетках. Кроме того, он обладает сильными антиоксидантными свойствами, благодаря которым может способствовать снижению ОС и предотвращению перекисного окисления липидов клеточных мембранах [Nematollahi-Mahani S. N. et al., 2014; Ebisch I. M. W. et al., 2007].

В настоящее время по-прежнему отсутствуют четкие рекомендации по лечению мужского бесплодия, связанного с ОС, отчасти из-за неизвестной этиологии этого состояния [Dutta S. et al., 2019]. За последние несколько лет было проведено несколько клинических испытаний для изучения влияния антиоксидантных добавок на ОС в семенной жидкости и параметры спермы [Dutta S. et al., 2019; Majzoub A. et al., 2018]. Многие исследования показали многообещающие результаты воздействия АС на концентрацию, подвижность, морфологию и ФДС [Gambera L. et al., 2019; Alahmar A. T. et al., 2021]. Некоторые исследования продемонстрировали улучшение окислительно-восстановительного статуса спермы и параметров эякулята, а также хорошую корреляцию с исходами беременности [Gharagozloo P. et al., 2011].

Однако роль антиоксидантной терапии при мужском бесплодии до сих пор вызывает споры. Это подтверждается рандомизированными исследованиями, которые не выявили улучшения параметров эякулята и фрагментации ДНК у бесплодных мужчин, а также не наблюдали положительного влияния на частоту наступления беременности или живорождения [Steiner A. Z. et al.,

2020]. Поскольку было установлено, что курение может негативно влиять на качество спермы, одинаковый процент курильщиков в обеих группах в исследовании R. Sharma и соавт. (2010) также был важным преимуществом, что позволяет исключить этот фактор как возможную причину наблюдаемых различий между группами. Однако поскольку изученные литературные данные не указывали на различия в качестве спермы у некурящих и бывших курильщиков, авторы не разделяли исследуемую группу по этому критерию, что может быть ограничением анализа и должно быть проанализировано в будущих исследованиях с участием более крупной группы. Кроме того, отсутствие данных о пассивном курении или количестве сигарет, выкуриваемых в день активными курильщиками, также являлось ограничением, поскольку распределение курильщиков с сильной зависимостью между двумя группами было неизвестно. Информация о количестве успешных беременностей после лечения также не была собрана.

В заключение нужно отметить, что влияние антиоксидантной терапии на улучшение мужской фертильности широко изучалось на протяжении многих лет по всему миру. В некоторых исследованиях было установлено, что антиоксидантная терапия эффективна в устранении дисфункции сперматозоидов, связанной с ожирением, и повышении частоты наступления беременности. Наиболее часто используемыми препаратами как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами были: витамин Е (400 мг), карнитины (500–1000 мг), витамин С (500–1000 мг), CoQ<sub>10</sub> (100–300 мг), N-ацетилцистеин (600 мг), цинк (25–400 мг), фолиевая кислота (0,5 мг), селен (200 мг) и ликопин (6–8 мг).

Лечение мужчин с идиопатическим бесплодием или бесплодием, связанным с варикоцеле, с помощью АС приводит к значительному улучшению общих показателей спермы, в частности количества сперматозоидов, их концентрации, общей подвижности и прогрессивной подвижности, особенно у пациентов с варикоцеле III степени, чем у мужчин с менее выраженным варикоцеле. Однако согласно литературным данным хирургическое лечение дает наилучшие результаты у таких пациентов [Sharma R. et al., 2010; Nematollahi-Mahani S. N. et al., 2014; Martin-Hidalgo D. et al., 2019; Garg H. et al., 2016; Namada A. et al., 2013]. Применение АС представляется целесообразным у мужчин с идиопатическим бесплодием, а также в качестве вспомогательного средства у мужчин с бесплодием, связанным с варикоцеле, у которых хирургическое лечение не привело к улучшению состояния.

Однако вопрос о том, является ли АС идеальным методом лечения, до сих пор остается спорным из-за различий в методиках исследования и многофакторного генеза бесплодия. Более того, исследования включают в себя

различные схемы применения АС в разных концентрациях. Кроме того, нормальный физиологический уровень всех АС до сих пор неизвестен, что затрудняет точную диагностику и выбор оптимальных вариантов лечения. Для поиска оптимальной комбинации АС, используемой для лечения мужского бесплодия во всем мире, необходимы дальнейшие перспективные исследования. Кроме того, в этих исследованиях могут учитываться внешние факторы и факторы окружающей среды, что делает идеальное исследование по этой теме сложным и трудоемким.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема варикоцеле ввиду огромной социальной значимости входит в число программ, разрабатываемых ВОЗ. Это обусловлено несколькими обстоятельствами: во-первых, несмотря на кажущуюся безобидность состояния варикоцеле является причиной мужского бесплодия приблизительно в 40 % случаев; во-вторых, это довольно широко распространенное заболевание среди мужчин молодого (трудоспособного) возраста, этиология, патогенез, диагностика и лечение которого до конца еще не выяснены; в-третьих, в ряде стран мира больных с выраженными проявлениями варикоцеле признают негодными к военной службе. Существующие методы хирургического лечения не всегда избавляют больного от бесплодия, и имеются работы по консервативному лечению варикоцеле с бесплодием с положительными результатами. В литературе периодически появляются единичные работы об отсутствии положительного результата оперативного лечения варикоцеле при бесплодии, что больше усиливает дискуссии среди специалистов, занимающихся этой проблемой.

Несмотря на многочисленность работ некоторые аспекты эпидемиологии варикоцеле остаются не до конца изученными. На достаточно большом материале (по сводной статистике) установлено, что этой патологией страдает от 2,3 до 30,7 %, и эти цифры у разных авторов разнятся. Результаты эпидемиологических исследований зависят от многих факторов, а целенаправленных эпидемиологических исследований по поводу варикоцеле очень мало. Многие работы касаются исследования ограниченного контингента пациентов относительно возраста, территориального расположения, особенностей проведения самого исследования и отличаются отсутствием тесного контакта со специалистами ультразвуковой диагностики. Другой проблемой остается ДВ, выявлению которого в значительной степени способствовали современные методы исследования, особенно УЗИ с доплерографией, с помощью которого можно выявить расширение вен на более ранних стадиях заболевания, когда их еще нельзя определить пальпаторно. Однако существующие научные исследования показывают разную частоту встречаемости (9,1 до 85,7 %), что требует дальнейшего исследования и принятия единого мнения по этой проблеме.

Многие современные урологи считают, что основной причиной варикоцеле является органная венная почечная гипертензия слева вследствие сдавления устья левой почечной вены АМП. Дилатация и повышение давления в левой почечной и семенной венах при физической нагрузке приводят к развитию ретроградного тока крови по левой яичковой вене, при этом, как следствие,

возникает варикоцеле. Результаты проведенных исследований подтверждают, что сдавление левой почечной вены АМП и снижение скорости кровотока в ней возможны и у здоровых мужчин, поэтому остается неясным вопрос, почему не у всех из них возникает это заболевание. Кроме того, у больных ДВ АМП справа отсутствует, и механизм развития варикоцеле справа требует дальнейшего изучения. В связи с малым количеством информации мы более подробно обсуждали эту проблему в своей работе, чтобы читатель имел представление о роли этого состояния в развитии варикоцеле и других грозных осложнений.

Роль клапанной недостаточности в формировании заболевания неоднозначна: многие считают ее вторичной вследствие повышенного давления в левой почечной вене. Это свидетельствует о различных причинах возникновения варикоцеле, среди которых преобладает органная почечная венная гипертензия слева и клапанная недостаточность, особенно у больных ДВ. Роль синдрома компрессии подвздошной вены в малом тазу правой подвздошной артерией (синдром Мея — Тернера) в развитии варикоцеле доказана, однако в зарубежной литературе пока речь идет и единичных клинических примерах. В нашей стране этой проблемой занимаются единичные урологи, доказывающие существенную роль этого синдрома в этиологии и патогенезе варикоцеле.

Фундаментальные работы последних десятилетий доказали, что тепловой стресс, рефлюкс метаболитов, гипоксия, воспаление и ОС могут быть сопутствующими факторами мужского бесплодия. Однако остается неизвестным, почему некоторые мужчины сохраняют фертильность, несмотря на наличие варикоцеле высокой степени. Множественные данные свидетельствуют, что воспаление и ОС негативно влияют на параметры спермы, сперматогенез и функцию яичек и придатков яичка, хотя этиология бесплодия, вызванного варикоцеле, может быть многофакторной. Работа по изучению вклада воспалительного и окислительного стрессов продолжается. Появились экспериментальные работы по изучению влияния противовоспалительного и окислительного стрессов при варикоцеле. Применение новых диагностических методов может обеспечить точную патофизиологическую диагностику варикоцеле и направить целенаправленную специфическую терапию. Некоторые авторы утверждают, что взаимосвязь между бесплодием, вызванным варикоцеле, и окислительно-восстановительным дисбалансом лежит на поверхности и нуждается в дальнейшем изучении.

У пациентов с варикоцеле исследование метаболических биомаркеров, таких как АФК/ОС, и стандартизация тестов ФДС могут дополнить существующие диагностические меры. Кроме того, возможно, удастся определить мар-

керные белки, такие как белки теплового шока и ДЭБ. По-прежнему необходима точная диагностика генетических аномалий, которая может помочь в прогнозировании и назначении правильного лечения. Современные научные данные указывают на потенциальные специфические методы лечения, направленные на устранение вызванного варикоцеле повреждения яичек у крыс/мышей. Например, VEGF и PDRN перспективны для противодействия стазу, вызванному варикоцеле, амелио-ритмическому тепловому стрессу и снижению апоптоза. Кроме того, природный АС апигенин может быть полезным подавителем дегенеративных эффектов гипертермии яичек, а анакинра — мишенью для повышенной продукции нейтрофилов. В будущем, возможно, удастся разработать новые методы лечения и провести соответствующий отбор пациентов, которым они могут помочь.

Согласно отечественным и мировым рекомендациям, оперативное лечение рекомендуют бесплодным мужчинам с клиническим варикоцеле, аномальными показателями спермы и без других причин бесплодия. Однако термин «аномальные параметры спермы» не определен. Другие показания, такие как боль или дискомфорт, связанные с варикоцеле, пальпируемое или клинически очевидное варикоцеле при наличии атрофии яичек, клинически значимое ДВ с патоспермией, ДВ и другие, — во многих случаях требуют оперативного лечения.

Варикоцеле остается одной из самых спорных тем в области мужского бесплодия. Несмотря на то что во многих работах, статьях и руководствах по урологии варикоцеле относят к числу хирургических заболеваний, требующих оперативного лечения, имеются противники оперативного лечения. Однако они пока не могут предложить более разумный подход к лечению заболевания. Многие пациенты с варикоцеле и без операции остаются полностью фертильными и имеют детей. Эти факты известны, и оспаривать их никто не будет. При оперативном лечении варикоцеле любой уролог должен четко представлять себе, что результаты операции зависят от многих факторов, включая женский, на которых мы остановились в соответствующих главах. Без учета всех факторов нельзя прогнозировать результат лечения, поэтому нередко больные выражают свое недовольство после операции.

С учетом сомнений некоторых врачей о положительном влиянии ВЭ на показатели спермы и фертильность, в последние годы показания к операции несколько изменились. Многие урологи рекомендуют ВЭ в случаях мужского бесплодия с клинически пальпируемым варикоцеле и аномальными показателями спермы. В последних метаанализах изучались показатели эякулята не только до и после операции, но и при сравнении с контрольной группой без

операции или консервативной терапии. Анализ показал значительное улучшение многих показателей эякулята после операции в ближайшие 6–12 мес., по сравнению с отсутствием оперативного лечения. Метаанализы показали, что ожидаемое улучшение количества сперматозоидов после операции составляет от 9,71 до 12,32 млн/мл, подвижность улучшается на 10,86 %, а морфология — на 9,69 %.

Несмотря на множество научных работ и крупных метаанализов была выявлена значительная неоднородность исследуемых показателей, а также риск систематической ошибки публикации был значительным для исследований, посвященных ВЭ относительно концентрации сперматозоидов и их прогрессивной подвижности. Кроме того, исследователи высказывали свои опасения по поводу качества включенных исследований в метаанализах.

Отдельной главой мы обсуждали прогностические факторы оперативного лечения варикоцеле, такие как клиничко-лабораторные, ультразвуковые, параметры сперматогенеза и другие, которые в комбинации смогут позволить врачам предвидеть исход операции.

Спорные моменты оперативного лечения варикоцеле, в частности лечение детей и подростков, бесплодных пар с ОАТ и ФДС, при азооспермии, при гипогонадизме, перед ВРТ, при СВ, ДВ и другие, остаются предметом дискуссии и требуют дальнейшего изучения.

Касаясь аспектов использования АС при мужской инфертильности, связанной с варикоцеле, нужно отметить, что принципиальной разницы в схемах лечения при бесплодии другой этиологии нет. Существуют разные схемы лечения, и наиболее часто используется как монотерапия, так и в сочетании с другими препаратами. Несмотря на единичные работы, указывающие на улучшение общих показателей спермы, в частности количества сперматозоидов, их концентрации, общей подвижности и прогрессивной подвижности, особенно у пациентов с варикоцеле III степени, с одной стороны, некоторые авторы считают, что хирургическое лечение дает наилучшие результаты у таких пациентов. С другой стороны, по мнению других авторов, использование АС целесообразно при отсутствии эффекта от хирургического лечения варикоцеле.

Увлеченность в оперативном лечении варикоцеле, где уролог в короткие сроки решает проблему, приведет к низкой заинтересованности использования АС. Поэтому так мало наблюдений и фундаментальных работ в этом направлении. Кроме того, с учетом многофакторности бесплодия выбор идеальной схемы лечения и идеального препарата остается предметом дискуссии. Для поиска оптимальной комбинации АС, используемой для лечения мужского бесплодия, необходимы дальнейшие исследования с учетом внутренних и внешних факторов окружающей среды.

Таким образом, собранный анализ собственных исследований и, особенно, мировой литературы, рассмотренные в данной работе, с одной стороны, доказывают существующие до сих пор противоречия по некоторым проблемам, которые требуют дальнейшего изучения. С другой стороны, в последние годы прослеживается значительный прогресс в изучении патофизиологии патоспермии при варикоцеле, а также появление серьезных метаанализов, которые показывают успешность оперативного лечения варикоцеле у тщательно отобранных пациентов.

Многие данные, рассмотренные в этой работе, имеют спорные моменты, которые можно и нужно обсуждать. Все замечания по книге и по существу вопроса авторы примут с благодарностью.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Алхасов Г. М.** Двустороннее варикоцеле. Эпидемиология и диагностика: дис. ... канд. мед. наук / Алхасов Гасан Магомедсаидович. – Москва, 2004. – Текст: непосредственный.
2. **Артифексов С. В.** О роли температурного фактора в патогенезе субфертильности при варикоцеле / С. В. Артифексов, Ю. Д. Рыжаков, В. Б. Можжухин. – Текст: непосредственный // Урология и нефрология. – 1986. – № 5. – С. 45–47.
3. **Божедомов В. А.** Нарушение репродуктивной функции у мужчин: методы и алгоритмы этиопатогенетического и эмпирического лечения основных клинических форм / В. А. Божедомов, И. А. Корнеев, А. А. Камалов. – Текст: непосредственный // Урология. – 2024. – № 5. – С. 122–131.
4. Варикоцеле и репродуктивная функция: возможности коррекции патозооспермии (данные проспективного сравнительного исследования) / В. А. Божедомов, А. Б. Шомаруфов, Г. Е. Божедомова [и др.]. – Текст: непосредственный // Урология. – 2021. – № 2. – С. 62–68.
5. Варикоцеле и репродуктивная функция: эпидемиология и риск развития бесплодия (данные обследования 3632 мужчин) / В. А. Божедомов, А. Б. Шомаруфов, Г. Е. Божедомова [и др.]. – Текст: непосредственный // Урология. – 2021. – № 3. – С. 122–128. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.3.122-128>.
6. Варикоцеле. – Текст: непосредственный // Большая советская энциклопедия: в 66 т. (65 т. и 1 доп.) / гл. ред. О. Ю. Шмидт. – Москва: Советская энциклопедия, 1926–1947. – Текст: непосредственный.
7. Варикоцеле: диагностика, тактика, синхронные поражения почек / Н. А. Лопаткин, А. В. Морозов, Л. Н. Житникова, Т. С. Черепанова. – Текст: непосредственный // Урология и нефрология. – 1981. – № 5. – С. 3–8.
8. Венозный отток от яичка и причины развития варикоцеле у детей / Г. Н. Акжигитов, С. Н. Страхов, С. Г. Бондаренко, А. В. Матяшев. – Текст: непосредственный // Хирургия. – 1990. – № 8. – С. 67–70.
9. **Голдлевский Д. Н.** Сперматогенная функция яичек и органный кровоток при варикоцеле у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Голдлевский Дмитрий Николаевич. – Москва, 2003. – 24 с. – Текст: непосредственный.
10. **Грицуляк Б. В.** Влияние варикоцеле на сперматогенез и интерстициальные эндокриноциты / Б. В. Грицуляк, Н. П. Збирак. – Текст: непосредственный // Морфология. – Киев, 1984. – Вып. 9. – С. 71–73.

11. **Ерохин А. П.** Варикоцеле как причина бесплодия / А. П. Ерохин. – Текст: непосредственный // Андрология и генитальная хирургия. – 2001. – № 2 (прил.). – С. 90.

12. **Ерохин А. П.** Варикоцеле у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ерохин Анатолий Павлович. – Москва, 1979. – 48 с. – Текст: непосредственный.

13. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов при варикоцеле и прогноз наступления беременности / Д. В. Сизякин, С. И. Костюков, Р. Г. Фомкин [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы XIX Конгресса Российского общества урологов. Ростов-на-Дону, Россия, 19–21 сентября 2019. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 349.

14. **Кадыров З. А.** Варикоцеле / З. А. Кадыров. – Москва, 2006. – 270 с. – Текст: непосредственный.

15. **Кадыров З. А.** Двустороннее варикоцеле / З. А. Кадыров, Х. С. Ишонаков. – Москва, 2010. – 96 с. – Текст: непосредственный.

16. **Капто А. А.** Синдром Мея – Тернера и варикозная болезнь вен органов малого таза у мужчин / А. А. Капто. – Текст: непосредственный // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – № 19(4). – С. 28–38.

17. **Ковалёв В. А.** Влияние варикоцеле на сперматогенез / В. А. Ковалёв, С. В. Королёва. – Текст: непосредственный // Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей: Тезисы докладов научно-практической конференции детских урологов. – Москва, 2001. – С. 13–15.

18. **Коган М. И.** Иммунологические аспекты варикоцеле / М. И. Коган. – Текст: непосредственный // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 1. – С. 12.

19. **Кондаков В. Т.** Варикоцеле / В. Т. Кондаков, М. И. Пыков. – Москва: ВидарМ, 2000. – 99 с. – Текст: непосредственный.

20. **Кондаков В. Т.** Варикоцеле у детей и подростков / В. Т. Кондаков. – Текст: непосредственный // Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей: Тезисы докладов научно-практической конференции детских урологов. – Москва, 2001. – С. 16–18.

21. Коррекция варикоцеле в лечении мужского бесплодия: время менять парадигмы? / А. Б. Шомаруфов, Ф. А. Акилов, Ш. Т. Мухтаров, В. А. Божедомов. – Текст: электронный // Урология. – 2024. – № 2. – С. 112–114. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2024.2.112-114>.

22. **Крупин В. Н.** Антиоксидантная терапия мужского бесплодия у пациентов с варикоцеле / В. Н. Крупин, Н. А. Нашивочникова, М. Н. Уездный. –

Текст: электронный // Урологические ведомости. – 2021. – № 11(4). – С. 294–304). – DOI: 10.17816/uroved87550.

23. **Крупин В. Н.** Варикоцеле и репродуктивная функция мужчин / В. Н. Крупин, М. Н. Уездный, А. В. Крупин. – Текст: электронный // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С. 104–109. – DOI: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-104-109>.

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

25. **Крупин В. Н.** Усиление артериальной гемодинамики у больных варикоцеле с бесплодием / В. Н. Крупин, М. В. Мамонов, А. А. Артифексова. – Текст: непосредственный // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 93–99.

26. **Кульченко Н. Г.** Основные виды антиоксидантной терапии патоспермии / Н. Г. Кульченко. – Текст: непосредственный // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2018. – № 1. – С. 41–48.

27. **Лопаткин Н. А.** Стеноз почечной вены / Н. А. Лопаткин, А. В. Морозов, Л. Н. Житникова. – Москва, 1984. – С. 3–144. – Текст: непосредственный.

28. **Люлько А. В.** Варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле) / А. В. Люлько, А. С. Асимов, П. С. Кондрат. – Душанбе, 1985. – 204 с. – Текст: непосредственный.

29. **Мазо Е. Б.** Новое в лечении мужского бесплодия при варикоцеле / Е. Б. Мазо, М. В. Корякин. – Москва: Медицина, 1992 – 170 с. – Текст: непосредственный.

30. Междисциплинарные проблемы в урологии. Руководство для врачей / под ред. П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляева. – Москва: Медфорум, 2015. – 589 с. – Текст: непосредственный.

31. **Мингболатов Ф. Ш.** Сравнительная оценка различных методов оперативного лечения варикоцеле: дис. ... канд. мед. наук / Мингболатов Фейзула Шахболатович. – Москва, 2005. – 127 с. – Текст: непосредственный.

32. **Мохов О. И.** Эндovasкулярные исследования при варикоцеле у детей (выбор вида лечения, природа рецидивов, аспекты патогенеза): дис. ...канд. мед. наук / Мохов Олег Игоревич. – Москва, 1992. – Текст: непосредственный.

33. Мужские болезни. Кн. 1 / под ред. А. А. Камалова, Н. А. Лопаткина. – Москва: МИА, 2006. – 320 с. – Текст: непосредственный.

34. **Наумов Н. П.** Роль антиоксидантов в профилактике мужского бесплодия / Н. П. Наумов, П. А. Щеплев, В. В. Полозов. – Текст: непосредственный // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – № 20(1). – С. 22–29.

35. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия / В. А. Божедомов, Д. С. Громенко, И. В. Ушакова [и др.]. – Текст: непосредственный // Урология. – 2009. – № 2. – С. 51–56.

36. **Пугачёв А. Г.** Варикоцеле у детей и подростков и бесплодие / в А. Г. Пугачё, В. В. Евдокимов, В. И. Ерасова. – Текст: непосредственный // Урология и нефрология. – 1995. – № 2. – С. 34–35.

37. Репродуктивная медицина и хирургия / под ред. Т. Фальконе, В. Херд ; пер. с англ., под ред. Г. Т. Сухих. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 944 с. – Текст: непосредственный.

38. Референтные показатели базового анализа эякулята фертильных мужчин: российские региональные особенности (многоцентровое поперечное ретроспективное исследование) / В. А. Божедомов, И. А. Корнеев, Н. А. Липатова [и др.]. – Текст: электронный // Урология. – 2023. – № 5. – С. 48–56. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.5.48-56>.

39. Роль функциональной взаимосвязи надпочечников и яичек в патогенезе бесплодия у больных с левосторонним варикоцеле / Е. Б. Мазо, Корякин М. В., Л. П. Евсеев, А. С. Акопян. – Текст: непосредственный // Урология и нефрология. – 1990. – № 2. – С. 93–119 .

40. Состояние и перспективы хирургического лечения варикоцеле у детей и подростков / С. Н. Страхов, И. В. Бурков, З. М. Бондар [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей: тезисы докладов научно-практической конференции детских урологов. – Москва, 2001. – С. 38–42.

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

42. **Степанов В. Н.** Диагностика и лечение варикоцеле / В. Н. Степанов, З. А. Кадыров. – Москва, 2001. – 145 с. – Текст: непосредственный.

43. **Страхов С. Н.** Расширение вен семенного канатика: Лекция «Проблемы диагностики и лечения варикоцеле» / С. Н. Страхов. – Москва, 1995. – 39 с. – Текст: непосредственный.

44. **Таневский В. Э.** Сравнительная оценка методов хирургической коррекции варикоцеле: дис. ... канд. мед. наук / Таневский Владимир Эдуардович. – Москва, 2002. – Текст: непосредственный.

45. **Теодорович О. В.** Гемодинамика органов мошонки у больных двусторонним варикоцеле / О. В. Теодорович, З. А. Кадыров, Г. М. Алхасов. – Текст: непосредственный // Андрология и генитальная хирургия. – 2003. – № 1. – С. 42–45.

46. **Тиктинский О. Л.** Нарушение сперматогенеза и андрогенной функции при варикоцеле / О. Л. Тиктинский, В. В. Михайличенко, И. Ф. Новиков. – Текст: непосредственный // Урология и нефрология. – 1983. – № 5. – С. 50–54.

47. **Уро-Ниле Д. Т.** Прогнозирование и оценка способов восстановления фертильности у больных варикоцеле: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Уро-Ниле Джоди Туре. – Ташкент, 1991. – Текст: непосредственный.

48. **Фаниев М. В.** Бактериальное разнообразие микробиома яичек как предиктор мужской инфертильности. Первый опыт исследования бактериальной ДНК микробиома тестикул методом высокопроизводительного секвенирования NGS / М. В. Фаниев; Я. В. Прокопьев; К. В. Фаустова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. № 2. С. 119-125. DOI: 10.62968/2070-9781-2024-25-2-119-125.

49. Функциональная оценка редукции венозного оттока от яичка при левостороннем варикоцеле / Ю. П. Воронцов, Ю. А. Водолазов, А. П. Ерохин [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник хирургии. – 1979. – Т. 122, № 5. – С. 96–101.

50. **Хухия Н. В.** Термография при варикоцеле / Н. В. Хухия. – Текст: непосредственный // Термодиагностика в клинической медицине: Тезисы конференции. – Тбилиси, 1974. – С. 28–30.

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

52. Лечение варикоцеле с использованием микрохирургического лигирования вен семенного канатика из субингвинального мини-доступа / П. А. Щеплев, С. Н. Нестеров, С. А. Кухаркин, В. Э. Таневский. – Текст: непосредственный // Андрология и генитальная хирургия. – 2001. – № 2 (прил.). – С. 93–94.

53. 4977-bp mitochondrial DNA deletion in infertile patients with varicocele / N. G. Gashti, Z. Salehi, A. H. Madani, S. T. Dalivandan. – Text: unmediated // Andrologia. – 2014. – No. 46. – P. 258–262.

54. A Double-Blind Randomized Placebo Cross-over Controlled Trial Using the Antioxidant Vitamin E to Treat Reactive Oxygen Species Associated Male Infertility / E. Kessopoulou, H. J. Powers, K. K. Sharma [et al.]. – Text: electronic // Fertil Steril. – 1995. – No. 64. – P. 825–831. [Google Scholar] [CrossRef].

55. A human morphologically normal spermatozoon may have Non-condensed chromatin / F. Boitrelle, M. Pagnier, Y. Athiel [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia*. – 2015. – No. 47. – P. 879–886.

56. A possible mechanism for the detrimental effect of varicocele on testicular function in man / L. J. Rodriguez-Rigau, D. B. Weiss, Z. Zukerman [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 1978. – No. 30. – P. 577–585.

57. Akay S, Kaygisiz M, Oztas M, Turgut MS. Surgically Confirmed Intra- and Extratesticular Hematoma Clinically Mimicing Epididymo-Orchitis and Radiologically Mimicing Traumatic Torsion. *Polish J Radiol*. 2015;80:486–9. <https://doi.org/10.12659/PJR.895138>.

58. A preliminary study: N-acetyl-L-cysteine improves semen quality following varicocelectomy / F. Barekat, M. Tavalae, M. R. Deemeh [et al.]. – Text: electronic // *Int. J. Fertil. Steril*. – 2016. – No. 10. – P. 120. [Google Scholar].

59. A Randomised Control Trial Examining the Effect of an Antioxidant (Menevit) on Pregnancy Outcome during IVF-ICSI Treatment / K. Tremellen, G. Miari, D. Froiland, J. Thompson. – Text: electronic // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. – 2007. – No. 47. – P. 216–221. [Google Scholar] [CrossRef].

60. A review of varicocele repair for pain / R. C. Owen, B. J. McCormick, B. D. Figler, Ro. M. Coward. – Text: electronic // *Transl Androl Urol*. – 2017. – Vol. 6 (Suppl 1). – P. S20–S29. – DOI: 10.21037/tau.2017.03.36.

61. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice / A. Agarwal, A. Majzoub, N. Parekh, R. Henkel. – Text: electronic // *World J Mens Health*. – Published online Jul 19. – 2019. – DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>.

62. A simple ultrasonografie test for preoperative haemodinamic evaluation of varicocele / G. Flaty, D. Flaty, M. La Pinta [et al.]. – Text: unmediated // *Int. Urol. Nephrol*. – 1998. – Vol. 30(1). – P. 59–67.

63. A systematic review on management of nutcracker syndrome / C. A. Velasquez, A. Saeyeldin, M. A. Zafar [et al.]. – Text: unmediated // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2018. – No. 6. – P. 271–278.

64. **Abdel-Meguid T. A.** Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair / T. A. Abdel-Meguid. – Text: unmediated // *J Urol*. – 2012. – No. 187. – P. 222–226.

65. Aberrant upregulation of compensatory redox molecular machines may contribute to sperm dysfunction in infertile men with unilateral varicocele: a proteomic insight / N. Swain, L. Samanta, A. Agarwal [et al.]. – Text: unmediated // *Antioxid Redox Signal*. – 2020. – No. 32. – P. 504–521.

66. **Abrol N.** Painful varicoceles: Role of varicocelectomy / N. Abrol, A. Panda, N. S. Kekre. – Text: unmediated // *Indian J Urol.* – 2014. – No. 30. – P. 369–373.

67. Acute scrotum following traumatic spermatic cord hematoma: a case report and review / P. Pepe, A. Bonaccorsi, G. Candiano [et al.]. – Text: electronic // *Urol case reports.* – 2015. – No. 3. – P. 35–36. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2014.12.006>.

68. Acute spontaneous scrotal haematoma presenting with haemorrhagic shock: a case report / K. Burnand, S. Viswanath, V. Kumar, S. Chitale. – Text: electronic // *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* – 2012. – Vol. 94, no. 1. – P. e1–e2. – DOI: <https://doi.org/10.1308/003588412X13171221498785>.

69. Administration of Antioxidants in Infertile Male: When It May Have a Detrimental Effect? / F. Dimitriadis, E. N. Symeonidis, P. Tsounapi [et al.] – Text: electronic // *Curr. Pharm. Des.* – 2021. – No. 27. – P. 2796–2801. [Google Scholar] [CrossRef].

70. Adolescent Varicocele: Improved Sperm Function after Varicocelectomy / J. I. Lacerda, P. T. Del Giudice, B. F. Da Silva [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2011. – No. 95. – P. 994–999. [Google Scholar] [CrossRef].

71. Adolescent varicocele: is it a unilateral disease? / Y. Gat, Z. V. Zukerman, G. N. Bachar [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2003. – Vol. 62, no. 4. – P. 7426.

72. Advanced glycation end products induce production of reactive oxygen species via the activation of NADPH oxidase in murine hepatic stellate cells / E. L. Guimarães, C. Empsen, A. Geerts, L. A. van Grunsven. – Text: unmediated // *J. Hepatol.* – 2010. – No. 52. – P. 389–397.

73. Advanced glycation end products interfere in luteinizing hormone and follicle stimulating hormone signaling in human granulosa KGN cells / E. A. Kandaraki, A. Chatzigeorgiou, E. Papageorgiou [et al.]. – Text: unmediated // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2018. – No. 243. – P. 29–33.

74. **Agarwal A.** Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update / A. Agarwal, K. Makker, R. Sharma. – Text: unmediated // *Am. J. Reprod Immunol.* – 2008. – No. 59. – P. 2–11.

75. **Agarwal A.** Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: Part 1 / A. Agarwal, A. Hamada, S. C. Esteves. – Text: electronic // *Nat. Rev. Urol.* – 2012. – No. 9. – P. 678–690. [Google Scholar] [CrossRef].

76. **Agarwal A.** Oxidative Stress, DNA Damage and Apoptosis in Male Infertility: A Clinical Approach / A. Agarwal, T. M. Said. – Text: electronic // *BJU Int.* – 2005. – No. 95. – P. 503–507. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

77. **Agarwal A.** Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: A meta-analysis / A. Agarwal, S. Prabakaran, S.S.S.R. Allamaneni. – Text: electronic // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – No. 12. – P. 630–633. [Google Scholar] [CrossRef].

78. **Agarwal B. B.** Endoscopic varicocelectomy by extraperitoneal route: a novel technique / B. B. Agarwal, K. Manish. – Text: unmediated // *Int J Surg.* – 2009. – Vol. 7(4). – P. 37781.

79. **Aitken R. J.** Antioxidant systems and oxidative stress in the testes / R. J. Aitken, S. D. Roman. – Text: unmediated // *Oxid Med Cell Longev.* – 2008. – No. 1. – P. 15–24.

80. **Aitken R. J.** Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function / R. J. Aitken, J. S. Clarkson, S. Fishel. – Text: unmediated // *Biol Reprod.* – 1989. – No. 41. – P. 183–197.

81. **Aitken R. J.** Impact of oxidative stress on male and female germ cells: Implications for fertility / R. J. Aitken. – Text: electronic // *Reproduction.* – 2020. – No. 159. – P. 189–201. [Google Scholar] [CrossRef].

82. **Akcar Değirmenci N.** Recurrence rate after varicocelectomy in infertile men / N. Akcar Değirmenci, M. Turgut, R. Ozkan. – Text: unmediated // *Tani Girişim Radyol.* – 2004. – No. 10. – P. 144–146.

83. **Alahmar A. T.** Effect of vitamin C, vitamin E, zinc, selenium, and coenzyme Q10 in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia / A. T. Alahmar. – Text: electronic // *Int. J. Infertil. Fetal. Med.* – 2017. – No. 8. – P. 45–49. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

84. **Aliabadi H.** Nontraumatic rupture of varicocele / H. Aliabadi, A. S. Cass. – Text: electronic // *Urology.* – 1987. – Vol. 29, no. 4. – P. 421–422. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(87\)90514-0](https://doi.org/10.1016/0090-4295(87)90514-0).

85. **Alsalman A. R. S.** Effect of Oral Zinc Supplementation on the Thiol Oxidoreductive Index and Thiol-Related Enzymes in Seminal Plasma and Spermatozoa of Iraqi Asthenospermic Patients / A. R. S. Alsalman, L. A. Almashhedy, M. H. Hadwan. – Text: electronic // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2018. – No. 184. – P. 340–349. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

86. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation / T. E. Sweeney, J. S. Rozum, R. W. Gore. – Text: unmediated // *Am. J. Physiol.* – 1995. – No. 269. – P. H37–H45.

87. **Alves L. S.** Should azoospermic patients with varicocele disease undergo surgery to recover fertility? / L. S. Alves, F. B. Oliveira. – Text: unmediated // *Rev Assoc Med Bras (1992).* – 2017. – No. 63. – P. 332–335.

88. **Ametar R. D.** Male infertility / R. D. Ametar, L. Dubin, P. Walsh – Philadelphia W. B. Saunders, 1977. – P. 258. – Text: unmediated.

89. Analysis of the functional aspects and seminal plasma proteomic profile of sperm from smokers / M. P. Antoniassi, P. Intasqui, M. Camargo [et al.]. – Text: electronic // *BJU Int.* – 2016. – No. 118. – P. 814–822. [Google Scholar].

90. **Ananthan K.** Nutcracker syndrome: an update on current diagnostic criteria and management guidelines / K. Ananthan, S. Onida, A. H. Davies. – Text: unmediated // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2017. – No. 53. – P. 886–894.

91. Anatomic and hemodynamic evaluation of renal venous flow in varicocele formation using color Doppler sonography with emphasis on renal vein entrapment syndrome / M. Unlu, S. Orguc, S. Serter [et al.]. – Text: unmediated // *Scand J Urol Nephrol.* – 2007. – No. 41. – P. 42–46.

92. **Andrade C.** Mean difference, standardized mean difference (SMD), and their use in meta-analysis: as simple as it gets / C. Andrade. – Text: unmediated // *J. Clin Psychiatry.* – 2020. – No. 81. – P. 20f13681.

93. **Andrea M.** Ultrasound of the Testis for the Andrologist Morphological and Functional Atlas / M. Isidori Andrea, Andrea Lenzi. – Springer, 2017. – 279 p. – Text: unmediated.

94. Angioarchitecture of the human spermatic cord / S. Ergun, T. Bruns, A. Soyka, R. Tauber. – Text: unmediated // *Cell Tissue Res.* – 1997. – Vol. 288, no. 2. – P. 391–398.

95. Antegrade Scrotal Sclerotherapy of Internal Spermatic Veins for Varicocele Treatment: Technique, Complications, and Results / A. Crestani, G. Giannarini, M. Calandriello [et al.]. – Text: electronic // *J. Androl.* – 2016. – No. 18. – P. 292–295. [Google Scholar] [CrossRef].

96. Anthropometric Variables as Predictors of Semen Parameters and Fertility Outcomes after Varicocelectomy / R. A. Ghayda, R. Z. El-Doueih, J. Y. Lee [et al.]. – Text: electronic // *J. Clin. Med.* – 2020. – No. 9. – P. 1160. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

97. Antioxidant Intervention against Male Infertility: Time to Design Novel Strategies / C. Ávila, J. I. Vinay, M. Arese [et al.]. – Text: electronic // *Biomed.* – 2022. – No. 10. – P. 3058. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

98. Antioxidant Supplementation on Male Fertility – A Systematic Review / F. Dimitriadis, H. Borgmann, J. P. Struck [et al.]. – Text: electronic // *Antioxidants.* – 2023. – No. 12. – P. 836. – DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12040836>.

99. Antioxidant supplements and semen parameters: an evidence based review / S. Ahmadi, R. Bashiri, A. Ghadiri-Anari, A. Nadjarzadeh. – Text: unmediated // *Int J Reprod BioMed.* – 2016. – No. 14. – P. 729–736.

100. Antioxidants and Male Fertility: From Molecular Studies to Clinical Evidence / D. Martin-Hidalgo, M. J. Bragado, A. R. Batista [et al.]. – Text: electronic //

Antioxidants. – 2019. – No. 8. – P. 89. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

101. Antioxidants to Reduce Sperm DNA Fragmentation: An Unexpected Adverse Effect / Y. J. Ménézo, A. Hazout, G. Panteix [et al.]. – Text: electronic // *Reprod. Biomed. Online*. – 2007. – No. 14. – P. 418–421. [Google Scholar] [Cross-Ref].

102. Apoptosis-related phenotype of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele / G. J. Wu, F. W. Chang, S. S. Lee [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 2009. – No. 91. – P. 831–837.

103. **Appleby G. S.** Varicocele. A problem in military personnel / G. S. Appleby. – Text: unmediated // *Virginia Med.* – 1955. – Vol. 51, no. 3. – P. 76–78.

104. Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? / K. Stouffs, V. Vloeberghs, A. Gheldof [et al.]. – Text: unmediated // *Andrology*. – 2017. – No. 5. – P. 691–694.

105. Artificial intelligence based machine learning models predict sperm parameter upgrading after varicocele repair: a multi-institutional analysis / J. Ory, M. B. Tradewell, U. Blankstein [et al.]. – Text: unmediated // *World J Mens Health*. – 2022. – No. 40. – P. 618–626.

106. Artificial intelligence in andrology: from semen analysis to image diagnostics / R. A. Ghayda, R. Cannarella, A. E. Calogero [et al.]. – Text: unmediated // *World J Mens Health*. – 2024. – No. 42. – P. 39–61.

107. Asian Epidemiology of varicocele / B. Alsaikhan, K. Alrabeeah, G. Delouya, A. Zini. – Text: electronic // *J Androl.* – 2016. – No. 18(2). – P. 179–181. – DOI: 10.4103/1008-682X.172640.

108. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? / T. B. Huedo-Medina, J. Sánchez-Meca, F. Marín-Martínez, J. Botella. – Text: unmediated // *Psychol Methods*. – 2006. – No. 11. – P. 193–206.

109. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? / A. R. Jadad, R. A. Moore, D. Carroll [et al.]. – Text: unmediated // *Control Clin Trials*. – 1996. – No. 17. – P. 1–12.

110. Assessment of the Level of Trace Element Zinc in Seminal Plasma of Males and Evaluation of Its Role in Male Infertility / M. S. Khan, S. Zaman, M. Sajjad [et al.]. – Text: electronic // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* – 2011. – No. 1. – P. 93–96. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

111. Assessment of time-dependent changes in semen parameters in infertile men after microsurgical varicocelectomy / T. Fukuda, H. Miyake, N. Enatsu [et al.]. – Text: unmediated // *Urology*. – 2015. – No. 86. – P. 48–51.

112. Association between body mass index and varicocele among 211 989 Chinese reproductive-age males / X. Hu, X. Yang, J. Zhao [et al.]. – Text: electronic // *Int J Urol.* – 2022. – Vol. 29(8). – P. 853–859. – DOI: 10.1111/iju.14915.

113. Attenuation of oxidative stress & DNA damage in varicocelectomy: Implications in infertility management / R. Dada, M. B. Shamsi, S. Venkatesh [et al.]. – Text: electronic // *Indian J. Med. Res.* – 2010. – No. 132. – P. 728–730. [Google Scholar].

114. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele / S. S. Chen, W. J. Huang, L. S. Chang, Y. H. Wei. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2008. – Vol. 179. – P. 639–642.

115. Azoospermia factor deletions in varicocele cases with severe oligozoospermia / R. Dada, R. Kumar, M. B. Shamsi [et al.]. – Text: unmediated // *Indian J. Med Sci.* – 2007. – No. 61. – P. 505–510.

116. **Baker H. W.** Spontaneous improvement in semen quality: regression towards the mean / H. W. Baker, G. T. Kovacs. – Text: unmediated // *Int J Androl* 1985. – No. 8. – P. 421–426.

117. **Bartlett J. M.** Differential effects of FSH and testosterone on the maintenance of spermatogenesis in the adult hypophysectomized rat / J. M. Bartlett, G. F. Weinbauer, E. Nieschlag. – Text: unmediated // *J Endocrinol.* – 1989. – No. 121. – P. 49–58.

118. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy is superior for men with bilateral versus unilateral repair / J. Libman, K. Jarvi, K. Lo, A. Zini. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2006. – No. 176. – P. 2602–2605.

119. Berberine ameliorates experimental varicocele-induced damages at testis and sperm levels; evidences for oxidative stress and inflammation / H. Hassani-Bafrani, H. Najaran, M. Razi, H. Rashtbari. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2019. – No. 51. – P. 13179. [Google Scholar] [CrossRef].

120. Berberine reinforces Sertoli cells niche and accelerates spermatogonial stem cells renewal in experimentally-induced varicocele condition in rats / H. Rashtbari, M. Razi, H. Hassani-Bafrani, H. Najaran. – Text: unmediated // *Phytomedicine.* – 2018. – No. 40. – P. 68–78.

121. **Bernie H. L.** Varicocele Repair Versus Testosterone Therapy for Older Hypogonadal Men with Clinical Varicocele and Low Testosterone / H. L. Bernie, M. Goldstein. – Text: unmediated // *Eur Urol Focus.* – 2018. – No. 4. – P. 314–316.

122. **Berookhim B. M.** Azoospermia Due to Spermatogenic Failure / B. M. Berookhim, P. N. Schlegel. – Text: electronic // *Urol. Clin. N. Am.* – 2014. – No. 41. – P. 97–113. [Google Scholar] [CrossRef].

123. Best Practice Policies for Male Infertility / I. D. Sharlip, J. P. Jarow, A. M. Belker [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2002. – No. 35077. – P. 873–882. [Google Scholar] [CrossRef].

124. Best time to wait for the improvement of the sperm parameter after varicocelectomy: 3 or 6 months / M. A. Ghaed, S. A. Makian, A. Moradi [et al.]. – Text: electronic // *Arch Ital Urol Androl.* – 2020. – No. 92. – DOI: 10.4081/aiua.2020.3.259.

125. Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele / S. H. Benoff, C. Millan, I. R. Hurley [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Reprod.* – 2004. – No. 19. – P. 616–627.

126. Bilateral is superior to unilateral varicocelectomy in infertile men with bilateral varicocele: systematic review and meta-analysis / N. Ou, J. Zhu, W. Zhang [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2019. – No. 51. – P. e13462.

127. Bilateral Is Superior to Unilateral Varicocelectomy in Infertile Males with Left Clinical and Right Subclinical Varicocele: A Prospective Randomized Controlled Study / X. L. Sun, J. L. Wang, Y. P. Peng [et al.]. – Text: electronic // *Int. Urol. Nephrol.* – 2018. – No. 50. – P. 205–210. [Google Scholar] [CrossRef].

128. Bilateral varicocele: impact of right spermatic vein ligation on fertility / M. Grasso, C. Lania, M. Castelli [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1995. – No. 153. – P. 1847–1848.

129. Biochemical changes in testicular varicocele / M. Fujisawa, S. Yoshida, K. Kojima, S. Kamidono. – Text: electronic // *Archives of Andrology.* – 1989. – Vol. 22, no. 2. – P. 149–159. – DOI: <https://doi.org/10.3109/01485018908986765>.

130. **Bogaert G.** Varicocele in Children and Adolescents: A challenge for diagnosis and treatment indications / G. Bogaert, M. van den Heijkant, M. Albersen. – Text: unmediated // *European Urology Supplements.* – 2017. – No. 16 (8). – P. 171–176.

131. **Bogaert G.** Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult / G. Bogaert, C. Orye, G. De Win. – Text: unmediated // *J. Urol.* – 2013. – No. 189. – P. 2289–2304.

132. **Bomanm J. M.** Microsurgical varicocelectomy for isolated asthenospermia / J. M. Boman, J. Libman, A. Zini. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2008. – No. 180. – P. 2129–2132.

133. **Bowman J. R.** Spermatic Cord Hematoma in a Collegiate Football Player: A Case Report / J. R. Bowman, M. Anton. – Text: unmediated // *J Athl Train.* – 1998. – No. 33. – P. 65–68.

134. **Bremer J.** Carnitine-metabolism and functions / J. Bremer. – Text: electronic // *Physiol. Rev.* – 1983. – No. 63. – P. 1420–1480. [Google Scholar] [CrossRef].

135. **Brigelius-Flohé R.** Vitamin E: Function and Metabolism / R. Brigelius-Flohé, M. G. Traber. – Text: electronic // *FASEB J.* – 1999. – No. 13. – P. 1145–1155. [Google Scholar] [CrossRef].
136. **Brugh V. M.** Male Factor Infertility Evaluation and Management / V. M. Brugh, L. I. Lipshultz. – Text: electronic // *Med. Clin. N. Am.* – 2004. – No. 88. – P. 367–385. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
137. Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers) / S. Benoff, R. Hauser, J. L. Marmar [et al.]. – Text: unmediated // *Mol Med.* – 2009. – No. 15. – P. 248–262.
138. Cadmium generates reactive oxygen- and carbon-centered radical species in rats: insights from in vivo spin-trapping studies / J. Liu, S. Y. Qian, Q. Guo [et al.]. – Text: unmediated // *Free Radic Biol Med.* – 2008. – No. 45. – P. 475–481.
139. Cadmium-induced apoptosis in neuronal cells is mediated by Fas/FasL-mediated mitochondrial apoptotic signaling pathway / Y. Yuan, Y. Zhang, S. Zhao [et al.]. – Text: unmediated // *Sci Rep.* – 2018. – No. 8. – P. 8837.
140. **Cakan M.** Induction of spermatogenesis by inguinal varicocele repair in azoospermic men / M. Cakan, U. Altug. – Text: unmediated // *Arch Androl.* – 2004. – No. 50. – P. 145–150.
141. **Cakiroglu B.** The effect of varicocelectomy on sperm parameters in subfertile men with clinical varicoceles who have asthenozoospermia or teratozoospermia with normal sperm density / B. Cakiroglu, O. Sinanoglu, R. Gozukucuk. – Text: unmediated // *ISRN Urol.* – 2013. – No. 2013. – P. 698351
142. **Callam M. J.** Epidemiology of varicose veins / M. J. Callam. – Text: unmediated // *Br J Surg.* – 1994. – No. 81. – P. 167–173.
143. **Campbell M.** Varicocele / M. Campbell. – Text: unmediated // *Campbell's / ed. Urology.* – 12 ed. – Vol. 1. – P. 74951.
144. *Campbell-Walsh Urology* / A. J. Wein, L. R. Kavoussi, M. F. Campbell [et al.]. – 10th ed. – Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012. – P. 636–637. – Text: unmediated.
145. Can ultrasound findings be a good predictor of sperm parameters in patients with varicocele? A cross-sectional study / A. Mahdavi, R. Heidari, M. Khezri [et al.]. – Text: unmediated // *Nephrourol Mon.* – 2016. – No. 8. – P. e37103.
146. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? / S. Cayan, F. Erdemir, I. Ozbey [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2002. – No. 167. – P. 1749–1752.
147. **Cantoro U.** Reassessing the Role of Subclinical Varicocele in Infertile Men with Impaired Semen Quality: A Prospective Study / U. Cantoro, M. Polito,

G. Muzzonigro. – Text: electronic // *Urology*. – 2015. – No. 85. – P. 826–830. [Google Scholar] [CrossRef].

148. Carnitine for the Treatment of Idiopathic Asthenospermia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / M. Sigman, S. Glass, J. Campaignone, J. L. Pryor. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2006, 85. – P. 1409–1414. [Google Scholar] [CrossRef].

149. Cannarella R. Does Varicocele Repair Improve Conventional Semen Parameters? A Meta-Analytic Study of Before-After Data / Cannarella R., Shah R., Abdel-Meguid T. A. // *World J Mens Health*. 2024 Jan; 42 (1): 92–132. doi: 10.5534/wjmh.230034. Epub 2023 Jun 22.

150. Carnitine in Metabolic Disease: Potential for Pharmacological Intervention / A. Arduini, M. Bonomini, V. Savica [et al.]. – Text: electronic // *Pharmacol. Ther.* – 2008. – No. 120. – P. 149–156. [Google Scholar] [CrossRef].

151. Caspase signalling pathways in human spermatogenesis / C. Almeida, S. Correia, E. Rocha [et al.]. – Text: unmediated // *J Assist Reprod Genet.* – 2013. – No. 30. – P. 487–495.

152. Causes of male infertility: A 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts / M. Punab, O. Poolamets, P. Paju [et al.]. – Text: electronic // *Hum. Reprod.* – 2017. – No. 32. – P. 18–31. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

153. **Cavallini G.** The Clinical Usefulness of a Novel Grading System for Varicoceles Using Duplex Doppler Ultrasound Examination Based on Postsurgical Modifications of Seminal Parameters / G. Cavallini, F. I. Scropo, G. M. Colpi. – Text: electronic // *Andrology*. – 2019. – No. 7. – P. 62–68. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

154. **Çayan S.** Paternity Rates and Time to Conception in Adolescents with Varicocele Undergoing Microsurgical Varicocele Repair vs Observation Only: A Single Institution Experience with 408 Patients / S. Çayan, S. Şahin, E. Akbay. – Text: electronic // *J. Urol.* – 2017. – No. 198. – P. 195–201. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

155. **Çayan S.** The Treatment of Adolescents Presenting with a Varicocele / S. Çayan, C. R. J. Woodhouse. – Text: electronic // *BJU Int.* – 2007. – No. 100. – P. 744–747. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

156. **Cayan, S.** Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique / S. Cayan, S. Shavakhov, A. Kadioğlu. – Text: unmediated // *J Androl.* – 2009. – No. 30. – P. 33–40.

157. Challenging the Role of Cremasteric Reflux in the Pathogenesis of Varicocele Using a New Venographic Approach / G. Franco, F. Iori, C. De Dominicis

[et al.]. – Text: electronic // J. Urol. 1999. – No. 161. – P. 117–121. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

158. **Chan P. T.** Incidence and postoperative outcomes of accidental ligation of the testicular artery during microsurgical varicocelectomy / P. T. Chan, E. J. Wright, M. Goldstein. – Text: unmediated // J Urol. – 2005. – No. 173. – P. 482–484.

159. Changes in inflammatory cytokines accompany deregulation of claudin-11 which forms inter- sertoli tight junctions in varicocele rat testes / Y. S. Oh, N. H. Jo, J. K. Park, M. C. Gye. – Text: unmediated // J Urol. – 2016. – No. 196. – P. 1303–1312.

160. **Chatterjee M.** Inflammatory contribution of platelets revisited: new players in the arena of inflammation / M. Chatterjee, T. Geisler. – Text: unmediated // Semin Thromb Hemost. – 2016. – No. 42. – P. 205–214.

161. **Chehval M. J.** Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage / M. J. Chehval, M. H. Purcell. – Text: unmediated // Fertil Steril. – 1992. – No. 57. – P. 174–177.

162. Chemotherapy triggers HIF-1-dependent glutathione synthesis and copper chelation that induces the breast cancer stem cell phenotype / H. Lu, D. Samanta, L. Xiang [et al.]. – Text: unmediated // Proc Natl Acad Sci USA. – 2015. – No. 112. – P. E4600– E4609.

163. **Chen S. S.** Predictive factors of successful varicocelectomy in infertile patients / S. S. Chen, L. K. Chen. – Text: unmediated // Urol Int. – 2011. – No. 86. – P. 320–324.

164. **Chen C. Y.** Association between oxidative stress and cytokine production in nickel-treated rats / C. Y. Chen, Y. L. Huang, T. H. Lin. – Text: unmediated // Arch Biochem Biophys. – 1998. – No. 356. – P. 127–132.

165. **Chiles K. A.** Cost-Effectiveness of Varicocele Surgery in the Era of Assisted Reproductive Technology / K. A. Chiles, P. N Schlegel. – Text: electronic // Asian J. Androl. – 2016. – No. 18. – P. 259–261. [Google Scholar] [CrossRef].

166. **Cho C. L.** Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation / C. L. Cho, S. C. Esteves, A. Agarwal. – Text: unmediated // Asian J Androl. – 2016. – No. 18. – P. 86–93.

167. **Choe J. H.** Is varicocelectomy useful for subfertile men with isolated teratozoospermia? / J. H. Choe, J. T. Seo. – Text: unmediated // Urology. – 2015. – No. 86. – P. 1123–1128.

168. **Chovelidze Sh. G.** Bilateral microsurgical varicocelectomy in infertile men / Sh. G. Chovelidze, J. Tritto, T. Getta. – Text: electronic // Urologiia. – 2004. – No. 3. – P. 21–25. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15199809>.

169. **Christin-Maitre S.** Androgens and spermatogenesis / S. Christin-Maitre, J. Young. – Text: unmediated // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2022. – No. 83. – P. 155–158.

170. Chromosomal abnormalities and y chromosome microdeletions in infertile men with varicocele and idiopathic infertility of South Indian origin / L. Rao, A. Babu, M. Kanakavalli [et al.]. – Text: unmediated // *J Androl*. – 2004. – No. 25. – P. 147–153.

171. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen / R. Sharma, A. Harlev, A. Agarwal, S. C. Esteves. – Text: electronic // *Eur. Urol*. – 2016. – No. 70. – P. 635–645. [Google Scholar] [CrossRef].

172. Cinnoxicam and L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia / G. Cavallini, A. P. Ferraretti, L. Gianaroli [et al.]. – Text: electronic // *J. Androl*. – 2004. – No. 25. – P. 761–770. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

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

174. Clinical and subclinical varicocele incidence in patients with primary varicose veins requiring surgery / A. Yasim, S. Resim, T. Sahinkanat [et al.]. – Text: unmediated // *Ann Vasc Surg*. – 2013. – No. 27. – P. 758–761.

175. Clinical assessment after varicocelectomy / L. Lund, D. J. Roebuck, K. H. Lee [et al.]. – Text: unmediated // *Scand J Urol Nephrol*. – 2000. – No. 34. – P. 119–122.

176. Clinical factors affecting semen improvement after microsurgical subinguinal varicocelectomy: which subfertile patients benefit from surgery? / F. Palmisano, D. Moreno-Mendoza, R. Ievoli [et al.]. – Text: unmediated // *Ther Adv Urol*. – 2019. – No. 11. – P. 1756287219887656.

177. Clinical Implications of Sperm DNA Damage in IVF and ICSI: Updated Systematic Review and Meta-Analysis / J. Ribas-Maynou, M. Yeste, N. Becerra-Tomás [et al.]. – Text: electronic // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* – 2021. – No. 96. – P. 1284–1300. [Google Scholar] [CrossRef].

178. Clinical outcome of microsurgical varicocelectomy in infertile men with severe oligozoospermia / N. Enatsu, K. Yamaguchi, K. Chiba [et al.]. – Text: unmediated // *Urology*. – 2014. – No. 83. – P. 1071–1074.

179. Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis / H. J. Kim, J. T. Seo, K. J. Kim [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia*. – 2016. – No. 48. – P. 654–661.

180. Coenzyme Q10 and Male Infertility: A Meta-Analysis / R. M. Lafuente, González-Comadrán, I. Solà [et al.]. – Text: electronic // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2013. – No. 30. – P. 1147–1156. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

181. Coenzyme Q10 Improves Seminal Oxidative Defense but Does Not Affect on Semen Parameters in Idiopathic Oligoasthenoteratozoospermia: A Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Trial / A. Nadjarzadeh, M. R. Sadeghi, N. Amirjannati [et al.]. – Text: electronic // *J. Endocrinol. Investig.* – 2011. – No. 34. – P. e224–e228. [Google Scholar] [CrossRef].

182. Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with low-grade varicocele: An open, uncontrolled pilot study / R. Festa, E. Giacchi, S. [Raimondo et al.]. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2014. – No. 46. – P. 805–807. [Google Scholar] [CrossRef].

183. Coenzyme Q10 Treatment in Infertile Men with Idiopathic Asthenozoospermia: A Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Trial / G. Balercia, E. Buldreghini, A. Vignini [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2009. – No. 91. – P. 1785–1792. [Google Scholar] [CrossRef].

184. Coenzyme Q10, oxidative stress, and male infertility: A review / A. T. Alahmar, A. E. Calogero, R. Singh [et al.]. – Text: electronic // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2021. – No. 48. – P. 97–104. [Google Scholar] [CrossRef].

185. Coenzyme Q10,  $\alpha$ -Tocopherol, and Oxidative Stress Could Be Important Metabolic Biomarkers of Male Infertility / A. Gvozdjáková, J. Kucharská, J. Du-bravický [et al.]. – Text: electronic // *Dis. Markers.* – 2015. – No. 827941. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

186. **Colagar A. H.** Ascorbic Acid in Human Seminal Plasma: Determination and Its Relationship to Sperm Quality / A. H. Colagar, E. T. Marzony. – Text: electronic // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2009. – No. 45. – P. 144–149. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

187. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? / A. Pilatz, B. Altinkilic, E. Kohler [et al.]. – Text: unmediated // *World J Urol.* – 2011. – No. 29. – P. 645–650.

188. **Comhaire F.** Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy / F. Comhaire, A. Vermeulen. – Text: unmediated // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1975. – No. 40. – P. 824–829.

189. **Comhaire F.** Selective retrograde venography of the internal spermatic vein: a conclusive approach to the diagnosis of varicocele / F. Comhaire, M. Kunnen. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 1976. – No. 8. – P. 11–24.

190. **Comhaire F.** Varicocele sterility:cortisol and catecholamines / F. Comhaire, A. Vermeulen. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 1974. – No. 25. – P. 88–95.

191. Comparative study of gene expression in patients with varicocele by microarray technology / A. Oliveira, A. Neto, C. Almeida [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2012. – No. 44. – P. 260–265.

192. Comparison between microsurgical subinguinal varicocelectomy with and without testicular delivery for infertile men: is testicular delivery an unnecessary procedure / Y. Hou, Y. Zhang, Y. Zhang [et al.]. – Text: unmediated // *Urol J.* – 2015. – No. 12. – P. 2261–2266.

193. Comparison of clinical outcome of bilateral and unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Niu, D. Wang, Y. Chen [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2018. – No. 50. – P. e13078.

194. Comparison of Outcomes of Different Varicocelectomy Techniques: Open Inguinal, Laparoscopic, and Subinguinal Microscopic Varicocelectomy: A Randomized Clinical Trial / A. M. Al-Kandari, H. Shabaan, H. M. Ibrahim [et al.]. – Text: electronic // *Urology.* – 2007. – No. 69. – P. 417–420. [Google Scholar] [CrossRef].

195. Comparison of prevalence of varicocele in first-degree relatives of patients with varicocele and male kidney donors / G. Mokhtari, F. Pourreza, S. Falahatkar [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2008. – No. 71. – P. 666–668.

196. Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain / S. R. Baek [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2019. – No. 51. – P. e13187.

197. Comprehensive analysis of global research on human varicocele: a scientometric approach / A. Agarwal, R. Finelli, D. Durairajanayagam [et al.]. – Text: unmediated // *World J Mens Health.* – 2022. – No. 40. – P. 636–652.

198. **Condorelli R.** Relationship between testicular volume and conventional or nonconventional sperm parameters / R. Condorelli, A. E. Calogero, S. La Vignera. – Text: unmediated // *Int J Endocrinol.* – 2013. – No. 2013. – P. 145792.

199. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men / I. Madgar, R. Weissenberg, B. Lunenfeld [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 1995. – No. 63. – P. 120–124. [Google Scholar] [CrossRef].

200. Controversy and Consensus on the Management of Elevated Sperm DNA Fragmentation in Male Infertility: A Global Survey, Current Guidelines, and Expert Recommendations / A. Farkouh, A. Agarwal, T. A.-A. A.-M. Hamoda [et al.]. – Text: electronic // *World J. Men's Health.* – 2023. – No. 41. – P. e48. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

201. **Coolsaet B. L.** The varicocele syndrom: venography determining the optimal level for surgical management / B. L. Coolsaet. – Text: unmediated // *J. Urol.* – 1980. – Vol. 124. – P. 833–839.
202. Correlation between testicular hemodynamic and semen quality indices in clinical varicocele patients in Pakistan / K. U. Rehman, H. Zaneb, A. B. Qureshi [et al.]. – Text: unmediated // *Biomed Res Int.* – 2019. – No. 2019. – P. 7934328.
203. **Crosse J. E. W.** Acute scrotum in Henoch-schönlein syndrome / J. E. W. Crosse, D. W. Soderdahl, D. T. Schamber. – Text: electronic // *Urology.* – 1976. – Vol. 7, no. 1. – P. 66–67. – DOI: 10.1016/0090-4295(76)90565-3.
204. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis / M. Klaver, M. J. H. J. Dekker, R. de Mutsert [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2017. – No. 49 (5). – DOI: 10.1111/and.12660.
205. Current approach to therapy for male infertility in patients with varicocele / C. I. Gamidov, R. I. Ovchinnikov, A. Popova [et al.]. – Text: electronic // *Ter Arkh.* – 2012. – No. 84. – P. 56–61. [Article in Russian].
206. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being / I. J. Elenkov, D. G. Iezzoni, A. Daly [et al.]. – Text: unmediated // *Neuroimmunomodulation.* – 2005. – No. 12. – P. 255–269.
207. **Czaplicki M.** Varicocelectomy in patients with azoospermia / M. Czaplicki, L. Bablok, Z. Janczewski. – Text: unmediated // *Arch Androl.* – 1979. – No. 3. – P. 51–55.
208. **Dada R.** Sperm DNA damage diagnostics:when and why / R. Dada. – Text: unmediated // *Transl Androl Urol.* – 2017. – No. 6. – P. 691–694.
209. Day surgery management of varicocele with Dopplerassisted dissection at the external inguinal ring (subinguinal varicocelectomy) / C. Ammaturo, M. Santoro, R. Rossi [et al.] – Text: unmediated // *Chir Ital.* – 2005. – Vol. 57, no. 5. – P. 641–647.
210. Decreased blood flow and defective energy metabolism in the varicocele-bearing testicles of rats / H. S. Hsu, L. S. Chang, M. T. Chen, Y. H. Wei. – Text: unmediated // *Eur Urol.* – 1994. – No. 25. – P. 71–75.
211. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate / M. Smit, J. C. Romijn, M. F. Wildhagen [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2010. – No. 183. – P. 270–274.
212. **Demir Ö.** Spontaneous Rupture Of Varicocele Due To Strain-Defecation / Ö. Demir, A. K. Temizkan. – Text: electronic // *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* – 2010. – No. 24. – P. 33–36. – DOI: <https://doi.org/10.18614/DEUTFD.17052>.

213. **Demirer Z.** More work needed in examining the relationship between mean platelet volume and inflammation in varicocele pathophysiology / Z. Demirer, A. U. Uslu. – Text: unmediated // *Can Urol Assoc J.* – 2015. – No. 9. – P. E639.

214. Determination of the time for improvement in semen parameters after varicocelectomy / Y. Pazir [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2021. – No. 53. – P. e13895. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141946>.

215. Diagnosis and surgical treatment of nutcracker syndrome: a single-center experience / L. Wang, L. Yi, L. Yang [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2009. – No. 73. – P. 871–876.

216. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II / P. N. Schlegel, M. Sigman, B. Collura [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2021. – No. 205. – P. 44–51.

217. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow patterns on retrograde left renal venography / S. Takebayashi, T. Ueki, N. Ikeda, A. Fujikawa. – Text: unmediated // *Am J Roentgenol.* – 1999. – No. 172. – P. 39–43.

218. Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: correlation with renal venography and renocaval pressure gradients / K. W. Kim, J. Y. Cho, S. H. Kim [et al.]. – Text: unmediated // *Eur J Radiol.* – 2011. – No. 80. – P. 648–654.

219. Differences in the seminal plasma proteome are associated with oxidative stress levels in men with normal semen parameters / P. Intasqui, M. P. Antoniassi, M. Camargo [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2015. – No. 104. – P. 292–301.

220. Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation / E. Gil-Guzman, M. Ollero, M. C. Lopez [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Reprod.* – 2001. – No. 16. – P. 1922–1930.

221. DNA methylation in spermatogenesis and male infertility / X. Cui, X. Jing, X. Wu [et al.]. – Text: electronic // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – No. 12. – P. 1973–1979. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

222. **Dobanovacki D.** Varicocele in adolescents / D. Dobanovacki. – Text: unmediated // *Med Pregl.* – 2010. – Vol. 63 (11–12). – P. 741–746.

223. Does Folic Acid and Zinc Sulphate Intervention Affect Endocrine Parameters and Sperm Characteristics in Men? / I. M. W. Ebisch, F. H. Pierik, F. H. D. Jong [et al.] – Text: electronic // *Int. J. Androl.* – 2006. – No. 29. – P. 339–345. [Google Scholar] [CrossRef].

224. Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicoectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: A randomized study / G. Pourmand, M. Movahedin, S. Dehghani [et al.]. – Text: electronic // *Urology*. – 2014. – No. 84. – P. 821–825. [Google Scholar] [CrossRef].

225. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial / T. A. Abdel-Meguid, A. Al-Sayyad, A. Tayib, H. M. Farsi. – Text: unmediated // *Eur Urol*. – 2011. – No. 59. – P. 455–461.

226. **Dogra V.** Acute painful scrotum / V. Dogra, S. Bhatt. – Text: electronic // *Radiol Clin N Am*. – 2004. – No. 42. – P. 349–363. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2003.12.002>.

227. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia / S. Micic, N. Lalic, D. Djordjevic [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia*. – 2019. – No. 51. – P. 13267. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

228. **Dubin L.** Varicocele / L. Dubin. – Text: unmediated // *Urol Clin NA*. – 1978. – Vol. 5 (3). – P. 56772.

229. **Dubin L.** Varicocele size and results of varicoectomy in selected subfertile men with varicocele / L. Dubin, R. D. Amelar. – Text: unmediated // *Fertil. Steril*. – 1970. – Vol. 21. – P. 606.

230. **Durairajanayagam D.** Lifestyle causes of male infertility / D. Durairajanayagam. – Text: electronic // *Arab. J. Urol*. – 2018. – No. 16. – P. 10–20. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

231. **Duval S.** A nonparametric “trim and fill” method of accounting for publication bias in meta-analysis / S. Duval, R. Tweedie. – Text: unmediated // *J Am Stat Assoc*. – 2000. – No. 95. – P. 89–98.

232. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health / A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, P. Capogrosso [et al.]. – Text: unmediated // *European Association of Urology*. – 2024. – P. 145.

233. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health / S. Minhas, C. Bettocchi, L. Boeri [et al.]. – 2021 update on male infertility. – Text: unmediated // *Eur Urol*. – 2021. – No. 80. – P. 603–620.

234. Echocolor doppler in the topographic study of varicocele / A. Callea, B. Berardi, V. Dilorenzo [et al.]. – Text: unmediated // *Arch. Ital. Urol. Androl*. – 1997. – Vol. 69, no. 3. – P. 189–192.

235. Effect of aminoguanidine in sperm DNA fragmentation in varicocelectomized rats: role of nitric oxide / M. Abbasi, R. Alizadeh, F. Abolhassani [et al.]. – Text: unmediated // *Reprod Sci.* – 2011. – No. 18. – P. 545–550.

236. Effect of anakinra, an interleukin one beta antagonist, on oxidative testicular damage induced in rats with ischemia reperfusion / E. Hirik, B. Suleyman, R. Mammadov [et al.]. – Text: electronic // *Rev Int Androl.* – 2018. – Vol. 16(3). – P. 87–94. – DOI: 10.1016/j.androl.2017.03.001.

237. Effect of Ascorbic Acid on Male Fertility / E. B. Dawson, W. A. Harris, W. E. Rankin [et al.]. – Text: electronic // *Acad. Sci.* – 1987. – No. 498. – P. 312–323. [Google Scholar] [CrossRef].

238. Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Antioxidant Enzymes Activity and Oxidative Stress of Seminal Plasma: A Double-blind Randomised Clinical Trial / A. Nadjarzadeh, F. Shidfar, N. Amirjannati [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2014. – No. 46. – P. 177–183. [Google Scholar] [CrossRef].

239. Effect of folic acid and zinc sulphate on endocrine parameters and seminal antioxidant level after varicocelectomy / S. N. Nematollahi-Mahani, G. H. Azizollahi, M. R. Baneshi [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2014. – No. 46. – P. 240–245. [Google Scholar] [CrossRef].

240. Effect of initial levothyroxine dose on neurodevelopmental and growth outcomes in children with congenital hypothyroidism / A. Esposito, M. C. Vigone, M. Polizzi [et al.]. – Text: unmediated // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – No. 13. – P. 923448.

241. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study / G. M. Busetto, A. Agarwal, A. Virmani [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2018. – No. 50. – P. 12927. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

242. Effect of microsurgical varicocelectomy on fertility outcome and treatment plans of patients with severe oligozoospermia: an original report and meta-analysis / A. Majzoub, H. ElBardisi, S. Covarrubias [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2021. – No. 53. – P. e14059.

243. Effect of P/E-selectin blockage on antisperm antibody development and histopathological alterations in experimental orchitis / Ö. Cesur, M. K. Aslan, S. K. Ayva [et al.]. – Text: unmediated // *J Pediatr Surg.* – 2013. – No. 48. – P. 2164–2170.

244. Effect of performing varicocelectomy before intracytoplasmic sperm injection on clinical outcomes in non-azoospermic males / M. I. Gokce, O. Gülpınar, E. Süer [et al.]. – Text: unmediated // *Int Urol Nephrol.* – 2013. – No. 45. – P. 367–372.

245. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis / F. Li, H. Yue, K. Yamaguchi [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Urol.* – 2012. – Vol. 19.
246. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men / M. Rao, X.-L. Zhao, J. Yang [et al.]. – Text: unmediated // *Asian J Androl* 201517. – P. 668–675.
247. Effect of Ubiquinol Therapy on Sperm Parameters and Serum Testosterone Levels in Oligoasthenozoospermic Infertile Men / A. S. Thakur, G. P. Littarru, I. Funahashi [et al.]. – Text: electronic // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – No. 9. – P. BC01–BC03. [Google Scholar] [CrossRef].
248. Effect of varicocele repair on sperm retrieval rate and testicular histopathological patterns in men with nonobstructive azoospermia / P. Birowo, D. T. Prasetyo, D. A. Pujiyanto [et al.]. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2022. – No. 24. – P. 85–89.
249. Effect of varicocelectomy on patients with unobstructive azoospermia and severe oligospermia / T. Ishikawa, Y. Kondo, K. Yamaguchi [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 2008. – No. 101. – P. 216–218.
250. Effect of varicocelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele / C. Ozden, O. L. Ozdal, S. Bulut [et al.]. – Text: unmediated // *Scand J Urol Nephrol.* – 2008. – No. 42. – P. 441–443.
251. Effect of varicocelectomy on sperm creatine kinase, HspA2 chaperone protein (creatine kinase-M type), LDH, LDH-X, and lipid peroxidation product levels in infertile men with varicocele / C. Yeşilli, G. Mungan, I. Seçkiner [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2005. – No. 66. – P. 610–615.
252. Effect of Varicocelectomy on Sperm Parameters and Pregnancy Rate in Patients with Subclinical Varicocele: A Randomized Prospective Controlled Study / M. Yamamoto, H. Hibi, Y. Hirata [et al.]. – Text: electronic // *J. Urol.* – 1996. – No. 155. – P. 1636–1638. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
253. Effects of altered epididymal sperm transit time on sperm quality / C. D. Fernandez, E. M. Porto, A. C. Arena, W. G. Kempinas. – Text: unmediated // *Int J Androl.* – 2008. – No. 31. – P. 427–437.
254. Effects of antioxidant treatment on seminal parameters in patients undergoing in vitro fertilization / L. Gambera, A. Stendardi, C. Ghelardi [et al.]. – Text: electronic // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2019. – No. 91. [Google Scholar] [CrossRef].
255. Effects of apigenin on scrotal heat-induced damage in the mice testis / X. Y. Liu, S. X. Zhang, N. Zhang [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Clin Exp Med.* – 2016. – No. 9. – P. 6342–6347.

256. Effects of artificial cryptorchidism on sperm morphology / R. Mieuisset, L. Bujan, A. Mansat [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 1987. – No. 47. – P. 150–155.

257. Effects of Folic Acid and Zinc Sulfate on Male Factor Subfertility: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial / W. Y. Wong, H. M. W. M. Merkus, C. M. G. Thomas [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2002. – No. 77. – P. 491–498. [Google Scholar] [CrossRef].

258. Effects of N-Acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status / H. Ciftci, A. Verit, M. Savas [et al.]. – Text: electronic // *Urology.* – 2009. – No. 74. – P. 73–76. [Google Scholar] [CrossRef].

259. Effects of Oral Antioxidant Treatment upon the Dynamics of Human Sperm DNA Fragmentation and Subpopulations of Sperm with Highly Degraded DNA / C. Abad, M. J. Amengual, J. Gosálvez [et al.]. – Text: unmediated // *Andrology.* – 2013. – No. 45. – P. 211–216. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

260. Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized subjects / G. Azizollahi, S. Azizollahi, H. Babaei [et al.]. – Text: unmediated // *J Assist Reprod Genet.* – 2013. – No. 30. – P. 593–599.

261. Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q10 (Ubiquinol) on Semen Parameters in Men with Idiopathic Infertility: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study / M. R. Safarinejad, S. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad. – Text: electronic // *J. Urol.* – 2012. – No. 188. – P. 526–531. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

262. Effects of varicocele on serum testosterone and changes of testosterone after varicocelectomy: a prospective controlled study / T. A. Abdel-Meguid, H. M. Farsi, A. Al-Sayyad [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2014. – No. 84. – P. 1081–1087.

263. Effects of varicocele repair on sperm DNA fragmentation and seminal malondialdehyde levels in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and met-analysis / R. Cannarella, R. Shah, R. Saleh [et al.]. – Text: unmediated // *World J Mens Health.* – 2024. – DOI: 10.5534/wjmh.230235.

264. Effects of Varicocele Repair on Spontaneous First Trimester Miscarriage: A Randomized Clinical Trial / M. M. Ghanaie, S. A. Asgari, N. Dadrass [et al.]. – Text: electronic // *Urol. J.* – 2012. – No. 9. – P. 505–513. [Google Scholar].

265. Effects of *Morinda officinalis* polysaccharide on experimental varicocele rats / L. Zhang, X. Zhao, F. Wang [et al.]. – Text: unmediated // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2016. – No. 2016. – P. 5365291.

266. Efficacy and safety study of microsurgical varicocelectomy in the treatment of non-obstructive azoospermia with varicocele / R. H. Tian, H. X. Chen,

L. Y. Zhao [et al.]. – Text: unmediated // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2018. – No. 98. – P. 3737–3740.

267. Efficacy of antioxidant therapy on sperm quality measurements after varicocelectomy: A systematic review and meta-analysis / J. Wang, T. Wang, W. Ding [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2019. Vol. 51(10). – P. e13396.

268. Efficacy of bilateral and left varicocelectomy in infertile men with left clinical and right subclinical varicoceles: a comparative study / Y. Q. Zheng, X. Gao, Z. J. [Li et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2009. – No. 73. – P. 1236–1240.

269. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach / A. Agarwal, F. Deepinder, M. Cocuzza [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2007. – No. 70. – P. 532–538.

270. Efficacy of varicocelectomy in primary infertile patients with isolated teratozoospermia. A retrospective analysis / A. Ilktac, S. Hamidli, C. Ersoz [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2020. – No. 52. – P. e13875.

271. Eighteen years of experience with pediatric nutcracker syndrome: the importance of the conservative approach / I. Miró, A. Serrano, J. Pérez-Ardavín [et al.]. – Text: unmediated // *J Pediatr Urol.* – 2020. – No. 16. – P. 218.e1–218.e6.

272. **Eisenberg M. L.** Varicocele-induced infertility: newer insights into its pathophysiology / M. L. Eisenberg, L. I. Lipshultz. – Text: unmediated // *Indian J Urol.* – 2011. – No. 27. – P. 58–64.

273. Ejaculate oxidative stress is related with sperm DNA fragmentation and round cells / V. M. Iommiello, E. Albani, A. Di Rosa [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Endocrinol Metab.* – 2015. – No. 23. – 2015.

274. ElBardisi H., AlMalki A., Khalafalla K. et al. Does age matter? Impact of age on testicular function and pregnancy outcomes following microsurgical varicocelectomy in patients with grade 3 varicocele / *Arab J Urol.* 2024 Sep 11; 23 (1): 53–61. doi: 10.1080/20905998.2024.2400630. eCollection 2025.PMID: 39776551.

275. **Elbendary M. A.** Right Subclinical Varicocele: How to Manage in Infertile Patients with Clinical Left Varicocele? / M. A. Elbendary, A. M. Elbadry. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2009. – No. 92. – P. 2050–2053. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

276. **Elder J.** Does the Evidence Support Adolescent Varicocelectomy? / J. Elder. – Text: electronic // *Eur. Urol.* – 2019. – No. 75. – P. 462–463. [Google Scholar] [CrossRef].

277. Elevated levels of S100A12 in the seminal plasma of infertile men with varicocele / V. Bagheri, G. Hassanshahi, M. Zeinali [et al.]. – Text: unmediated // *Int Urol Nephrol.* – 2016. – No. 48. – P. 343–347.

278. Elevated pressure in the left renal vein in patients with varicocele: preliminary observations / E. A. Zerhouni, S. S. Siegelman, P. C. Walsh, R. I. White. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1980. – No. 123. – P. 512–513.

279. Elevation of serum testosterone and free testosterone after embolization of the internal spermatic vein for the treatment of varicocele in infertile men / Y. Gat, M. Gornish, A. Belenky, G. N. Bachar. – Text: unmediated // *Hum Reprod.* – 2004. – No. 19. – P. 2303–2306.

280. **Elzanaty S.** Non-obstructive azoospermia and clinical varicocele:therapeutic options / S. Elzanaty. – Text: unmediated // *Int Urol Nephrol.* – 2013. – No. 45. – P. 669–674.

281. **Elzanaty S.** Varicocele repair in non-obstructive azoospermic men:diagnostic value of testicular biopsy – a meta-analysis / S. Elzanaty. – Text: unmediated // *Scand J Urol.* – 2014. – No. 48. – P. 494–498.

282. Embolization of left spermatic vein in non-obstructive azoospermic men with varicocele: role of FSH to predict the appearance of ejaculated spermatozoa after treatment / S. D'Andrea, A. V. Giordano, S. Carducci [et al.]. – Text: unmediated // *J Endocrinol Invest.* – 2015. – No. 38. – P. 785–790.

283. Endovascular stenting for treatment of nutcracker syndrome: report of 61 cases with long-term followup / S. Chen, H. Zhang, H. Shi [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2011. – No. 186. – P. 570–575.

284. **Ernster L.** Ubiquinol: An Endogenous Antioxidant in Aerobic Organisms / L. Ernster, P. Forsmark-Andrée. – Text: electronic // *Clin. Investig.* – 1993. – No. 71. – P. S60–S65. [Google Scholar] [CrossRef].

285. **Esteves S. C.** Outcome of Assisted Reproductive Technology in Men with Treated and Untreated Varicocele: Systematic Review and Meta-Analysis / S. C. Esteves, M. Roque, A. Agarwal. – Text: electronic // *Asian J. Androl.* – 2016. – No. 18. – P. 254–258. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

286. **Esteves S. C.** Recovery of spermatogenesis after microsurgical subinguinal varicocele repair in azoospermic men based on testicular histology / S. C. Esteves, S. Glina. – Text: unmediated // *Int Braz J Urol.* – 2005. – No. 31. – P. 541–548.

287. **Esteves S. C.** Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection – new insights / S. C. Esteves, R. Miyaoka, A. Agarwal. – Text: unmediated // *Clinics (Sao Paulo).* – 2011. – No. 66. – P. 1463–1478.

288. **Esteves S. C.** Varicocele / S. C. Esteves. – Text: unmediated // *Male infertility* / S. J. Parekattil, A. Agarwal (ed.). – Springer, 2012. – P. 247–259.

289. European Academy of Andrology guideline management of oligo-astheno-teratozoospermia / G. M. Colpi, S. Francavilla, G. Haidl [et al.]. – Text: unmediated // *Andrology.* – 2018. – No. 6. – P. 513–524.

290. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The. – 2012 Update / A. Jungwirth, A. Giwercman, H. Tournaye [et al.]. – Text: electronic // Eur. Urol. – 2012. – No. 62. – P. 324–332. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

291. Evaluation of FSH and Leydig cells function in patients with varicocele / E. Della Morte, F. F. Fortuna [et al.]. – Text: unmediated // Arch Ital Urol Androl. – 2002. – No. 74. – P. 152–156.

292. Evaluation of lasting effects of heat stress on sperm profile and oxidative status of ram semen and epididymal sperm / T. R. Hamilton, C. M. Mendes, L. S. de Castro [et al.]. – Text: unmediated // Oxid Med Cell Longev. – 2016. – No. 2016. – P. 1687657.

293. Evaluation of oxidative stress in testis and sperm of rat following induced varicocele / N. Erfani Majd [et al.]. – Text: unmediated // Urol J. – 2019. – No. 16. – P. 300–306.

294. Evaluation of seminal fluid leukocyte subpopulations in patients with varicocele / L. M. Mongioi, A. Alamo, A. E. Calogero [et al.]. – Text: unmediated // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2020. – No. 34. – 2058738420925719.

295. Evaluation of testicular spermatogenic function by ultrasound elastography in patients with varicocele-associated infertility / K. Li, X. Liu, Y. Huang [et al.]. – Text: unmediated // Am J Transl Res. – 2021. – No. 13. – P. 9136–9142.

296. Evaluation of the effect of visceral fat area on the distance and angle between the superior mesenteric artery and the aorta / N. I. Ozbulbul, M. Yurdakul, H. Dedeoglu [et al.]. – Text: unmediated // Surg Radiol Anat. – 2009. – No. 31. – P. 545–549.

297. **Evers J. L. H.** Assessment of Efficacy of Varicocele Repair for Male Subfertility: A Systematic Review / J. L. H. Evers, J. A. Collins. – Text: electronic // Lancet. – 2003, 361. – P. 1849–1852. [Google Scholar] [CrossRef].

298. **Evers J. L. H.** Surgery or Embolisation for Varicoceles in Subfertile Men / J. L. H. Evers, J. Collins, J. Clarke. – Text: electronic // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – No. 10, CD000479. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

299. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis / F. Kilinc, F. Kayaselcuk, C. E. Aygun [et al.]. – Text: unmediated // J Urol. – 2004. – No. 172. – P. 1188–1191.

300. Experimental varicocele in rats affects mechanisms that control expression and function of the androgen receptor / T. S. Soares, S. A. Fernandes, M. L. Lima [et al.]. – Text: unmediated // Andrology. – 2013. – No. 1. – P. 670–681.

301. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients / T. Ishikawa, H. Fujioka, T. Ishimura [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia*. – 2007. – No. 39. – P. 22–27.

302. Expression of the HSPA2 gene in ejaculated spermatozoa from adolescents with and without varicocele / S. B. Lima, M. A. Cenedeze, R. P. Bertolla [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 2006. – No. 86. – P. 1659–1663.

303. Expressions of miR-15a and its target gene HSPA1B in the spermatozoa of patients with varicocele / Z. Ji, R. Lu, L. Mou [et al.]. – Text: unmediated // *Reproduction*. – 2014. – No. 147. – P. 693–701.

304. Extended indications for varicocelectomy / G. L. Machen [et al.]. – Text: electronic // *F1000Res*. – 2019. – Vol. 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543949>.

305. Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress / R. Smith, H. Kaune, D. Parodi [et al.]. – Text: unmediated // *Rev Med Chil*. – 2007. – No. 135. – P. 279–286.

306. **Eyal I.** Spermatic cord hematoma simulating torsion of testis in Henoch-Schönlein syndrome / I. Eyal, S. Mizrachi, Z. Greif. – Text: electronic // *Harefuah*. – 1989. – No. 116. – P. 260–261. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2722078>.

307. Factors affecting fertility after varicocelectomy / A. Okuyama, H. Itatani, S. Mizutani [et al.]. – Text: unmediated // *Eur Urol*. – 1980. – No. 6. – P. 214–217.

308. **Feder M. E.** Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology / M. E. Feder, G. E. Hofmann. – Text: unmediated // *Annu Rev Physiol*. – 1999. – No. 61. – P. 243–282.

309. **Ferro F.** Il Varicocele in Età Pediatrica Ed Adolescenziale / F. Ferro, V. Gentile. – Text: electronic // *Varicocele e Infertilità Maschile* / Edited by G. Flati, V. Gentile, A. Lenzi. – SEU: Rome, Italy, 2006. [Google Scholar].

310. **Fijak M.** The testis in immune privilege / M. Fijak, A. Meinhardt. – Text: unmediated // *Immunol Rev*. – 2006. – No. 213. – P. 66–81.

311. **Firat F.** The Effect of Age on Semen Quality and Spontaneous Pregnancy Rates in Patients Who Treated with Microsurgical Inguinal Varicocelectomy / F. Firat, F. Erdemir. – Text: electronic // *Cureus*. – 2020. – No. 12. – P. e7744. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

312. **Flickinger C. J.** Effects of vasectomy on the epididymis / C. J. Flickinger, S. S. Howards, J. C. Herr. – Text: unmediated // *Microsc Res Tech*. – 1995. – No. 30. – P. 82–100.

313. **Flohé L.** Selenium in Mammalian Spermiogenesis / L. Flohé. – Text: electronic // *Bchm*. – 2007. – No. 388. – P. 987–995. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

314. Follow-up of varicocele treated with percutaneous retrograde sclerotherapy: technical, clinical and seminal aspects / C. Di Bisceglie, R. Fornengo, M. Grosso [et al.]. – Text: unmediated // *J Endocrinol Invest.* – 2003. – No. 26. – P. 1059–1064.

315. From nutcracker phenomenon to nutcracker syndrome: a pictorial review / A. Granata, G. Distefano, A. Sturiale [et al.]. – Text: unmediated // *Diagnostics.* – 2021. – No. 11. – P. 101.

316. **Garcia-Roig M. L.** The dilemma of adolescent varicocele / M. L. Garcia-Roig, A. J. Kirsch. – Text: electronic // *Pediatr Surg Int.* – 2015. – No. 31. – P. 617–625. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3698-8>.

317. **Garg H.** An update on the role of medical treatment including antioxidant therapy in varicocele / H. Garg, R. Kumar. – Text: electronic // *Asian J. Androl.* – 2016. – No. 18. – P. 222. [Google Scholar].

318. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review / M. De Braekeleer, M. H. Nguyen, F. Morel, A. Perrin. – Text: unmediated // *J Assist Reprod Genet.* – 2015. – No. 32. – P. 615–623.

319. Genetic dissection of spermatogenic arrest through exome analysis: clinical implications for the management of azoospermic men / C. Krausz, A. Riera-Escamilla, D. Moreno-Mendoza [et al.]. – Text: unmediated // *Genet Med.* – 2020. – No. 22. – P. 1956–1966.

320. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1, and P1, and the assessment of oxidative damage in infertile men with varicoceles from north-western China / K. Tang, W. Xue, Y. Xing [et al.]. – Text: unmediated // *J Androl.* – 2012. – No. 33. – P. 257–263.

321. Genetics and epigenetics of varicocele pathophysiology: an overview / V. P. Santana, C. L. Miranda-Furtado, F. G. de Oliveira-Gennaro, R. M. dos Reis. – Text: unmediated // *J Assist Reprod Genet.* – 2017. – No. 18. – P. 1–9.

322. **Gharagozloo P.** The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy / P. Gharagozloo, R. J. Aitken. – Text: electronic // *Hum. Reprod.* – 2011. – No. 26. – P. 1628–1640. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

323. **Ghoshal K.** Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis / K. Ghoshal, M. Bhattacharyya. – Text: unmediated // *ScientificWorldJournal.* – 2014. – No. 2014. – P. 781857.

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

325. Global andrology forum. Consensus and diversity in the management of varicocele for male infertility: results of a global practice survey and comparison

with guidelines and recommendations / R. Shah, A. Agarwal, P. Kavoussi [et al.]. – Text: unmediated // *World J Mens Health*. – 2023. – No. 41. – P. 164–197.

326. Global Andrology Forum. Does varicocele repair improve conventional semen parameters? A meta-analytic study of before-after data / R. Cannarella, R. Shah, T.A. Hamoda [et al.]. – Text: unmediated // *World J Mens Health*. – 2024. – No. 42. – P. 92–132.

327. **Goldstein M.** Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele / M. Goldstein, J. F. Eid. – Text: unmediated // *J Urol*. – 1989. – No. 142. – P. 743–745.

328. **Goldstein M.** Surgical Management of Male Infertility / M. Goldstein. – Text: unmediated // *Campbell-Walsh-Wein Urology* / Edited by Alan W. Partin, Roger R. Dmochowski, Louis R. Kavoussi. – Twelfth edition. – Elsevier, 2021.

329. **Gonzalez-Daza S. J.** Association between varicocele and hypogonadism, or erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis / Gonzalez-Daza S. J., A. M. Díaz-Hung, H. A. García-Perdomo. – Text: electronic // *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. – 2024. – Vol. 48 (10). – P. 751–759. – DOI: 10.1016/j.acuroe.2024.06.006.

330. **Gordhan C. G.** Scrotal pain: Evaluation and management / C. G. Gordhan, H. Sadeghi-Nejad. – Text: electronic // *Korean Journal of Urology*. – 2015. – Vol. 56, no. 1. – P. 3–11. – DOI: <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.1.3>, 25598931.

331. **Gordon J. N.** A spermatic cord hematoma secondary to varicocele rupture from blunt abdominal trauma: A case report and review / J. N. Gordon, R. A. Aldoroty, N. N. Stone. – Text: electronic // *The Journal of Urology*. – 1993 – Vol. 149, no. 3. – P. 602–603. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36161-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36161-X).

332. **Gorelick J. I.** Loss of fertility in men with varicocele / J. I. Gorelick, M. Goldstein. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 1993. – No. 59. – P. 613–616.

333. **Grant J. C.** Anonymous Method of Anatomy / J. C. Grant. – Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1937. – Text: unmediated.

334. **Green K. F.** Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocete repair / K. F. Green, T.T. Turner, S. S. Howards. – Text: unmediated // *J. Urol*. – 1984. – Vol. 131, no. 6. – P. 1208–1277.

335. **Greijer A. E.** The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis / A. E. Greijer, E. van der Wall. – Text: unmediated // *J Clin Pathol*. – 2004. – No. 57. – P. 1009–1014.

336. **Grima J.** Reversible inhibition of spermatogenesis in rats using a new male contraceptive, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-indazole-3-carbohydrazide / J. Grima, B. Silvestrini, C. Y. Cheng. – Text: unmediated // *Biol Reprod*. – 2001. – No. 64. – P. 1500–1508.

337. **Gu W.** Developmental expression of glutathione peroxidase, catalase, and manganese superoxide dismutase mRNAs during spermatogenesis in the mouse / W. Gu, N.B. Hecht. – Text: unmediated // *J Androl.* – 1996. – No. 17. – P. 256–262.

338. **Gulleroglu K.** Nutcracker syndrome / K. Gulleroglu, B. Gulleroglu, E. Baskin. – Text: unmediated // *World J Nephrol.* – 2014. – No. 3. – P. 277–281.

339. **Gupta N. P.** Lycopene Therapy in Idiopathic Male Infertility – A Preliminary Report / N. P. Gupta, R. Kumar. – Text: electronic // *Int. Urol. Nephrol.* – 200. – No. 34. – P. 369–372. [Google Scholar] [CrossRef].

340. **Hadwan M. H.** Oral Zinc Supplementation Restore High Molecular Weight Seminal Zinc Binding Protein to Normal Value in Iraqi Infertile Men / M. H. Hadwan, L. A. Almashhedy, A. R. S. Alsalman. – Text: electronic // *BMC Urol.* – 2012. – No. 12. – P. 32. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

341. **Hadwan M. H.** Study of the Effects of Oral Zinc Supplementation on Peroxynitrite Levels, Arginase Activity and NO Synthase Activity in Seminal Plasma of Iraqi Asthenospermic Patients / M. H. Hadwan, L. A. Almashhedy, A. R. S. Alsalman. – Text: electronic // *Reprod. Biol. Endocrin.* – 2014. – No. 12. – P. 1. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

342. **Hajder M.** The effects of total motile sperm count on spontaneous pregnancy rate and pregnancy after IUI treatment in couples with male factor and unexplained infertility / M. Hajder, E. Hajder, A. Husic. – Text: unmediated // *Med Arch.* – 2016. – No. 70. – P. 39–43.

343. **Hamada A.** Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: Part 2 / A. Hamada, S. C. Esteves, A. Agarwal. – Text: electronic // *Nat. Rev. Urol.* – 2013. – No. 10. – P. 26–37. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

344. **Handel L. N.** The relationship between varicoceles and obesity / L. N. Handel, R. Shetty, M. Sigman. – Text: unmediated // *J Uro.* – 2006. – No. 176. – P. 2138–2140.

345. **Handmaker H.** Hemorrhage into spermatic cord and testicle simulating incarcerated inguinal hernia. An unusual complication of anticoagulation therapy / H. Handmaker, W. H. Mehn. – Text: unmediated // *Illinois medical journal.* – 1969. – Vol. 135, no. 6. – P. 697–699.

346. **Hassan A.** Programmed cell death in varicocele-bearing testes / A. Hassan, E. M. el-Nashar, T. Mostafa. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2009. – No. 41. – P. 39–45.

347. **Hassanin A. M.** A global view of the pathophysiology of varicocele / A. M. Hassanin, H. H. Ahmed, A. N Kaddah. – Text: unmediated // *Andrology.* – 2018. – No. 6. – P. 654–661.

348. **Hassanin A. M.** Evaluation of the association of the presence of subclinical varicocele with subfertility in men / A. M. Hassanin, H. A. Hamed, M. A. Arafat. – Text: unmediated // *Human Andrology*. – 2017. – No. 7. – P. 1–6.

349. **Hawkes W. C.** Selenium Supplementation Does Not Affect Testicular Selenium Status or Semen Quality in North American Men / W. C. Hawkes, Z. Alkan, K. Wong. – Text: electronic // *J. Androl.* – 2009. – No. 30. – P. 525–533. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

350. **Hayden R. P.** Testosterone and Varicocele / R. P. Hayden, C. Tanrikut. – Text: unmediated // *Urol Clin North Am.* – 2016. – No. 43. – P. 223–232.

351. Heat shock protein and heat shock factor expression in sperm:relation to oligozoospermia and varicocele / A. Ferlin, E. Speltra, C. Patassini [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2010. – No. 183. – P. 1248–1252.

352. **Hedger M. P.** Local regulation of T cell numbers and lymphocyte-inhibiting activity in the interstitial tissue of the adult rat testis / M. P. Hedger, A. Meinhardt. – Text: unmediated // *J Reprod Immunol.* – 2000. – No. 48. – P. 69–80.

353. **Hedger M. P.** Macrophages and the immune responsiveness of the testis / M. P. Hedger. – Text: unmediated // *J Reprod Immunol.* – 2002. – No. 57. – P. 19–34.

354. Hematocele of the spermatic cord / N. Miyoshi, T. Tokito, K. Eto, M. Arakawa. – Text: electronic // *Kurume Med J.* – 1980. – No. 27. – P. 93–95. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7431816>.

355. Hematoma of the spermatic cord in a child / P. Mirilas, A. Mentessidou, I. Argyris, A. Petropoulos. – Text: electronic // *Am Surg.* – 2010. – No. 76. – P. E131–E133. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(92\)90118-B](https://doi.org/10.1016/0002-9610(92)90118-B).

356. Hereditary behavior of varicocele / A. Gökçe, M. Davarci, F. R. Yalçinkaya [et al.]. – Text: unmediated // *J Androl.* – 2010. – No. 31. – P. 288–290.

357. HIF-1 $\alpha$  promotes glutamine-mediated redox homeostasis and glycogen-dependent bioenergetics to support postimplantation bone cell survival / S. Stegen, N. van Gestel, G. Eelen [et al.]. – Text: unmediated // *Cell Metab.* – 2016. – No. 23. – P. 265–279.

358. **Hinkelmann K.** Introduction to experimental design / K. Hinkelmann, O. Kempthorne. – Text: unmediated // *Design and analysis of experiments.* – 2nd ed. – Vol. 1. – Hoboken (NJ): Wiley, 2008. – Text: unmediated.

359. Histological impact of long term varicocele-induction on right and left testes in rat (evidence for the reduction of sperm quality and mating abilities) / M. Razi, H. Malekinejad, R. A. Sardkhanlou, F. Sarrafzadeh-Rezaei. – Text: unmediated // *Vet Res Forum.* – 2011. – No. 2. – P. 189–201.

360. Histopathologic patterns of testicular biopsies in infertile azoospermic men with varicocele / R. Saleh, R. Z. Mahfouz, A. Agarwal, H. Farouk. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2010. – No. 94. – P. 2482–2485.

361. **Hoekstra T.** The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow / T. Hoekstra, M. A. Witt. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1995. – No. 153. – P. 82–84.

362. Huge scrotal lipoma masquerading as haematoma / W. Szmigielski, M. Khairat, A. Haider, G. C. Ejeckam. – Text: electronic // *Clinical Radiology.* – 2000. – Vol. 55, no. 6. – P. 479–480. – DOI: <https://doi.org/10.1053/crad.2000.0090>.

363. Human sperm anatomy and endocrinology in varicocele: role of androgen receptor / C. Guido, M. Santoro, F. De Amicis [et al.]. – Text: unmediated // *Reproduction.* – 2014. – No. 147. – P. 589–598.

364. Hypoxia-induced apoptosis in the bilateral testes of rats with left-sided varicocele: a new way to think about the varicocele / H. Wang, Y. Sun, L. Wang [et al.]. – Text: unmediated // *J Androl.* – 2010. – No. 31. – P. 299–305.

365. ICSI in Cases of Sperm DNA Damage: Beneficial Effect of Oral Antioxidant Treatment / E. Greco, S. Romano, M. Iacobelli [et al.]. – Text: electronic // *Hum. Reprod.* – 2005. – No. 20. – P. 2590–2594. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

366. Impact of body mass index, age and varicocele on reproductive hormone profile from elderly men / K. G. Yamacake, M. Cocuzza, F.C. Torricelli [et al.]. – Text: unmediated // *Int Braz J Urol.* – 2016. – No. 42. – P. 365–372.

367. Impact of clinical varicocele and testis size on seminal reactive oxygen species levels in a fertile population: a prospective controlled study / M. Cocuzza, K. S. Athayde, A. Agarwal [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2008. – No. 90. – P. 1103–1108.

368. Impact of subinguinal varicolectomy on serum testosterone to estradiol ratio in male patients with infertility / M. D. Gomaa, M. A. Motawaa, A. M. Al-Nashar, A. I. El-Sakka. – Text: unmediated // *Urology.* – 2018. – No. 117. – P. 70–77.

369. Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials / K. H. Kim [et al.]. – Text: unmediated // *Korean J Urol.* – 2013. – No. 54. – P. 703.

370. Impact of Varicocele Repair on Assisted Reproductive Technique Outcomes in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Palani, R. Cannarella, R. Saleh [et al.]. – Text: electronic // *World J Mens Health.* – 2024 (Sep 12). – DOI: 10.5534/wjmh.240132.

371. Impact of varicocele repair on semen parameters in infertile men: a systematic review and meta-analysis / A. Agarwal, R., Cannarella R. Saleh [et al.]. – Text: unmediated // World J Mens Health. – 2023. – No. 41. – P. 289–310.

372. Improvement in sperm quality by oral antioxidant supplementation in infertile men with varicocele who have not undergone surgical repair: Systematic review and meta-analysis / P. G. Ioannidou, D. A. Papanikolaou, J. K. Bosdou [et al.]. – Text: electronic // Andrologia. – 2022. – Vol. 54 (10). – P. e14533. – DOI: 10.1111/and.14533.

373. **Inci K.** The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia / K. Inci, L. M. Gunay. – Text: unmediated // Clinics (Sao Paulo). – 2013. – No. 68 (Suppl 1). – P. 89–98.

374. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989) / P. Thonneau, S. Marchand, A. Tallec [et al.]. – Text: unmediated // Hum Reprod. – 1991. – No. 6. – P. 811–816.

375. Included lipid peroxidation in ram sperm: semen profile, DNA fragmentation and antioxidant status / T. R. dos Santos Hamilton, L. S. de Castro [et al.]. – Text: unmediated // Reproduction. – 2016 – No. 151. – P. 379–390.

376. Increased expression of interleukin-1alpha and interleukin-1beta is associated with experimental varicocele / Z. Sahin, C. Celik-Ozenci, G. Akkoyunlu [et al.]. – Text: unmediated // Fertil Steril. – 2006. – No. 85 (Suppl 1). – P. 1265–1275.

377. Increased nitric oxide production in the spermatic vein of patients with varicocele / E. Ozbek, Y. Turkoz, R. Gokdeniz [et al.]. – Text: unmediated // Eur. Urol. – 2000. – Vol. 37, No 2. – P. 172–175.

378. Increased polymorphonuclear granulocytes in seminal plasma in relation to sperm morphology / J. Thomas, S. B. Fishel, J. A. Hall [et al.]. – Text: unmediated // Hum Reprod. – 1997. – No. 12. – P. 2418–2421.

379. Increased serum inhibin B levels after varicocele treatment / F. H. Pierik, S. A. Abdesselam, J. T. Vreeburg [et al.]. – Text: unmediated // Clin Endocrinol (Oxf). – 2001. – No. 54. – P. 775–780.

380. Increased sperm mitochondrial DNA content in male infertility / P. May-Panloup, M. F. Chretien, F. Savagner [et al.]. – Text: unmediated // Hum Reprod. – 2003. – No. 18. – P. 550–556.

381. Increases in interleukin-6 and interferon-gamma levels is progressive in immature rats with varicocele / B. Habibi, B. Seifi, S. M. Mougahi [et al.]. – Text: unmediated // Ir J Med Sci. – 2015. – No. 184. – P. 531–537.

382. Indications of the Mechanisms Involved in Improved Sperm Parameters by Zinc Therapy / A. E. Omu, M. K. Al-Azemi, E. O. Kehinde [et al.]. – Text: electronic // Med. Prin. Pr. – 2008. – No. 17. – P. 108–116. [Google Scholar] [CrossRef]

383. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele / Y. Gat, G. N. Bachar, K. Everaert [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Reprod.* – 2005. – No. 20. – P. 1013–1017.

384. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update / F. F. Pasqualotto, B. P. Sobreiro, J. Hallak [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2006. – No. 85. – P. 635–639.

385. Induction of spermatogenesis in men with azoospermia or severe oligoteratoasthenospermia after antegrade internal spermatic vein sclerotherapy for the treatment of varicocele / V. Poulakis, N. Ferakis, R. de Vries [et al.]. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2006. – No. 8. – P. 613–619.

386. Infertile men with varicocele show a high relative proportion of sperm cells with intense nuclear damage level, evidenced by the sperm chromatin dispersion test / M. Enciso, L. Muriel, J. L. Fernandez [et al.]. – Text: unmediated // *J Androl.* – 2006. – No. 27. – P. 106–111.

387. Infertility duration and pre-operative sperm progressive motility are significant factors of spontaneous pregnancy after varicocele repair / W. Ren, J. Qu, B. Xue [et al.]. – Text: unmediated // *Am J Reprod Immunol.* – 2020. – No. 84. – P. e13318.

388. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the seminal plasma of infertile men suffering from varicocele / M. Zeinali, A. Hadian Amree, H. Khorramdelazad [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2016. – No. 49. – P. 12685. [Google Scholar] [CrossRef].

389. Influence of polymorphism of glutathione S-transferase T1 on Chinese infertile patients with varicocele / Q. Wu, J. Xing, W. Xue [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2009. – No. 91. – P. 960–962.

390. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis / J. Wang, S. J. Xia, Z. H. Liu [et al.]. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2015. – No. 17. – P. 74–80.

391. Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis / R. Mieuisset, H. Grandjean, A. Mansat, F. Pontonnier. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 1985 – No. 43. – P. 589–594.

392. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats / J. Rajfer, T. T. Turner, F. Rivera [et al.]. – Text: electronic // *Biology of Reproduction.* – 1987. – Vol. 36, no. 4. – P. 933–937. – DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod36.4.933>.

393. Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index / M. E. Nielsen, S. Zderic, S. J. Freedland, J. P. Jarow. – Text: unmediated // *Urology.* – 2006. – No. 68. – P. 392–396.

394. Intense venous reflux, quantified by a new software to analyze presurgical ultrasound, is associated with unfavorable outcomes of microsurgical varicocelectomy / K. You, B. B. Chen, P. Wang [et al.]. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2023. – No. 25. – P. 119–125.

395. Intravascular pressure measurements and phlebography of the renal vein: a contribution to the etiology of varicocele / H. Gall, G. Rudofsky, W. Bähren [et al.]. – Text: electronic // *Urologe A.* – 1987. – No. 26. – P. 325–330. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3433597>.

396. Involvement of oxidation reduction potential in the pathophysiology of male infertility in patients with varicocele / A. Agarwal, S. M. Wang, N. Tadros, E. Sabanegh. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2017. – No. 197 (Suppl.). – P. E89.

397. **Irvine D. S.** Epidemiology and Aetiology of Male Infertility / D. S. Irvine. – Text: electronic // *Hum. Reprod.* – 1998. – No. 13. – P. 33–44. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

398. Is it important to measure the internal spermatic vein diameter after varicocelectomy? A self-controlled trial / S. Zhang, H. Li, J. Du [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2022. – No. 54. – P. e14484.

399. Is there any predictive value of testicular shear wave elastic modulus in testicular functions for varicocele patients? / Y. Mulati, X. Li, A. Maimaitiming [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2022. – No. 54. – P. e14393.

400. Is there any relationship between mean platelet volume and varicocele? / S. Çoban, I. Keleş, I. Biyik [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2015. – Vol. 47. – P. 37–41.

401. Is varicocele prevalence increasing with age? / U. Levinger, M. Gornish, Y. Gat, G. N. Bachar. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2007. – No. 39. – P. 77–80.

402. Is varicocelectomy beneficial in men previously deemed subfertile but with normal semen parameters based on the new guidelines? A retrospective study / P. McGarry, K. Alrabeeah, K. Jarvi, A. Zini. – Text: unmediated // *Urology.* – 2015. – No. 85. – P. 357–362.

403. Is varicocelectomy indicated in subfertile men with clinical varicoceles who have asthenospermia or teratospermia and normal sperm density? / L. Okeke, O. Ikuerowo, I. Chiekwe [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Urol.* – 2007. – No. 14. – P. 729–732.

404. Is varicocoelectomy indicated in infertile men with isolated teratozoospermia? A systematic review and meta-analysis / M. Dursun, H. Beşiroğlu, R. Aydın [et al.]. – Text: electronic // *Andrology.* – 2024. – Vol. 12(8). – P. 1642–1650. – DOI: 10.1111/andr.13602

405. Isolated Right-Sided Varicocele as a Salvage Pathway for Portal Hypertension / G. M. Pinggera, R. Herwig, L. Pallwein [et al.]. – Text: electronic // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005, 59. – P. 740–742. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
406. **Jarow J. P.** Effects of varicocele on male fertility / J. P. Jarow. – Text: unmediated // *Hum Reprod Update.* – 2001. – No. 7. – P. 59–64.
407. **Jarow J. P.** Evaluation of the azoospermic patient / J. P. Jarow, M. A. Espeland, L. I. Lipshultz. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1989. – No. 142. – P. 62–65.
408. **Jarow J. P.** Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility / J. P. Jarow, M. Coburn, M. Sigman. – Text: unmediated // *Urology.* – 1996. – No. 47. – P. 73–76.
409. **Jensen S.** Varicocele treatment in non-obstructive azoospermia: a systematic review / S. Jensen, E. Y. Ko. – Text: unmediated // *Arab J Urol.* – 2021. – No. 19. – P. 221–226.
410. **Ji B.** Varicocele is associated with hypogonadism and impaired erectile function: a prospective comparative study / B. Ji, X. B. Jin. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2017. – No. 49 (6).
411. **Jones P. F.** An Abdominal Extraperitoneal Approach for the Difficult Orchidopexy / P. F. Jones, F. H. Bagley. – Text: electronic // *Br. J. Surg.* – 1979. – No. 66. – P. 14–18. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
412. **Jung A.** Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoasthenoatozoospermia / A. Jung, M. Eberl, W.B. Schill. – Text: unmediated // *Reproduction.* – 2001. – No. 121. – P. 595–603.
413. **Kantartzi P. D.** Male infertility and varicocele: myths and reality / **Kantartzi P. D.**, Goulis Ch. D., Goulis G. D., Papadimas I. // *Hippokratia.* 2007 Jul; 11 (3): 99–104.
414. **Karayi M. K.** Effect of varicocelectomy on patients with unobstructive azoospermia and severe oligospermia / M. K. Karayi, B. H. Maraj. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 2008. – No. 101. – P. 1181.
415. **Kass E. J.** Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation / E. J. Kass, A. B. Belman. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1987. – No. 137. – P. 475–476.
416. **Kaur R.** Nutcracker syndrome: a case report and review of the literature / R. Kaur, D. Airey. – Text: unmediated // *Front Surg.* – 2022. – No. 9. – P. 984500.
417. **Kefer J. C.** Role of Antioxidants in the Treatment of Male Infertility / J. C. Kefer, A. Agarwal, E. Sabanegh. – Text: electronic // *Int. J. Urol.* – 2009. – No. 16. – P. 449–457. [Google Scholar] [CrossRef].

418. **Ketabchi A. A.** The effects of acupuncture treatment in infertile patients with clinical varicocele / A. A. Ketabchi, S. Salajegheh. – Text: unmediated // *Nephrourol Mon.* – 2018. – No. 10. – P. e65451.

419. **Khalifah R. G.** Amadorins: novel post-Amadori inhibitors of advanced glycation reactions / R. G. Khalifah, J.W. Baynes, B.G. Hudson – Text: unmediated // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. – No. 257. – P. 251–258.

420. **Kim E. D.** Role of ultrasound in the assessment of male infertility / E. D. Kim, L. I. Lipshultz. – Text: electronic // *J Clin Ultrasound.* – 1996. – No. 24. – P. 437–453. – DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0096\(199610\)24](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0096(199610)24).

421. **Kimura M.** Role of varicocele repair for male infertility in the era of assisted reproductive technologies / M. Kimura, K. Nagao. – Text: unmediated // *Reprod Med Biol.* – 2014. – No. 13. – P. 185–192.

422. **Kirac M.** The effect of microsurgical varicocelectomy on semen parameters in men with non-obstructive azoospermia / M. Kirac, N. Deniz, H. Biri. – Text: unmediated // *Curr Urol.* – 2013. – No. 6. – P. 136–140.

423. **Ko E. Y.** Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity / E. Y. Ko, E. S. Jr Sabanegh, A. Agarwal. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2014. – No. 102. – P. 1518–1527.

424. **Ko E. Y.** The Role of Over-the-Counter Supplements for the Treatment of Male Infertility – Fact or Fiction? / E. Y. Ko, E. S. Sabanegh. – Text: electronic // *J. Androl.* – 2012. – No. 33. – P. 292–308. [Google Scholar] [CrossRef].

425. **Kobayashi S.** A case of non-traumatic rupture of varicocele / S. Kobayashi, T. Machida, K. Ishizaka. – Text: electronic // *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* – 2006. – No. 97. – P. 801–803. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17025214>.

426. **Korge P.** Increased reactive oxygen species production during reductive stress: the roles of mitochondrial glutathione and thioredoxin reductases / P. Korge, G. Calmettes, J. N. Weiss. – Text: unmediated // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – No. 1847. – P. 514–525.

427. **Krausz C.** Genetics of male infertility / C. Krausz, A. Riera-Escamilla. – Text: unmediated // *Nat Rev Urol.* – 2018. – No. 15. – P. 369–384.

428. **Krausz, C.** Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis / C. Krausz. – Text: unmediated // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – No. 25. – P. 271–285.

429. **Krzy`sciak W.** Generation of reactive oxygen species by a sufficient, insufficient and varicose vein wall / W. Krzy`sciak, M. Kozka. – Text: unmediated // *Acta Biochim Pol.* – 2011. – No. 58. – P. 89–94.

430. **Kurklinsky A. K.** Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome / A. K. Kurklinsky, T. W. Rooke. – Text: unmediated // *Mayo Clin Proc.* – 2010. – No. 85. – P. 552–559.

431. **Lampiao F.** TNF-alpha and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production / F. Lampiao, S. S. du Plessis. – Text: unmediated // *Reprod Biomed Online.* – 2008. – No. 17. – P. 628–631.

432. L-carnitine as primary or adjuvant treatment in infertile patients with varicocele. A systematic review / G. Tsampoukas, M. F. Khan, A. Katsouri [et al.]. – Text: electronic // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2020. – No. 92. – P. 3. [Google Scholar] [CrossRef].

433. **Ledda A.** Vascular andrology / A. Ledda. – Text: unmediated // Springer. – 1986. – P. 149.

434. **Lee J. S.** What is the indication of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia? / J. S. Lee, H. J. Park, J. T. Seo. – Text: unmediated // *Urology.* – 2007. – No. 69. – P. 352–355.

435. **Lee R. K.** Simultaneous vasectomy and varicocelectomy: indications and technique / R. K. Lee, P. S. Li, M. Goldstein. – Text: unmediated // *Urology.* – 2007. – No. 70. – P. 362–365.

436. Left renal vein hypertension in patients with left renal bleeding of unknown origin / Y. Nishimura, M. Fushiki, M. Yoshida [et al.]. – Text: unmediated // *Radiology.* – 1986. – No. 160. – P. 663–667.

437. Left renal vein to inferior vena cava pressure relationship in humans / C. Beinart, K. W. Sniderman, S. Tamura [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1982. – No. 127. – P. 1070–1071.

438. Left renal vein transposition for nutcracker syndrome / N. R. Reed, M. Kalra, T. C. Bower [et al.]. – Text: unmediated // *J Vasc Surg.* – 2009. – No. 49. – P. 386–393.

439. Left spermatic vein reflux after varicocele repair predicts pregnancies and live births in subfertile couples / S. D'Andrea, A. Barbonetti, C. Castellini [et al.]. – Text: unmediated // *J Endocrinol Invest.* – 2019. – No. 42. – P. 1215–1221.

440. Leptin and varicocele-related spermatogenesis dysfunction: animal experiment and clinical study / B. Chen, J. H. Guo, Y. N. Lu [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Androl.* – 2009. – No. 32. – P. 532–541.

441. **Lerman S. H.** Spontaneous idiopathic hematoma of the spermatic cord: A report of 2 cases / S. H. Lerman, P. H. Lerman. – Text: electronic // *The Journal of Urology.* – 1981. – Vol. 125, no. 1. – P. 130–131. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)54930-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)54930-7).

442. Levels of L-carnitine and LO-acetylcarnitine in normal and infertile human semen: A lower level of LO-acetylcarnitine in infertile semen / S. Kohengkul,

V. Tanphaichitr, V. Muangmun, N. Tanphaichitr. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 1977. – No. 28. – P. 1333–1336. [Google Scholar] [CrossRef].

443. **Lewis S. E. M.** What does a varicocele do to a man's fertility? There is much more than meets the eye / S. E. M. Lewis, S. C. Esteves. – Text: unmediated // *Int Braz J Urol.* – 2021. – No. 47. – P. 284–286.

444. Leydig cell function in oligospermic men with varicocele / D. B. Weiss, L. J. Rodriguez-Rigau, K. D. Smith, E. Steinberger. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1978. – No. 120. – P. 427–430.

445. Leydig cell in idiopathic varicocele / J. J. Sirvent, R. Bernat, M. A. Navarro [et al.]. – Text: unmediated // *Eur Urol.* – 1989. – No. 7. – P. 257–261.

446. **Lindhorst E.** Saxophone spermatic cord hematoma / E. Lindhorst, V. Paolucci. – Text: electronic // *Am J Emerg Med.* – 2000. – No. 18. – P. 504–505. – DOI: <https://doi.org/10.1053/ajem.2000.7361>.

447. **Linster, C.L.** Vitamin C / C. L. Linster, E. V. Schaftingen. – Text: electronic // *FEBS J.* – 2007. – No. 274. – P. 1–22. [Google Scholar] [CrossRef].

448. Lipid Peroxidation and Human Sperm Motility: Protective Role of Vitamin E. / S. A. Suleiman, M. E. Ali, Z. M. Zaki [et al.]. – Text: electronic // *Androl.* – 1996. – No. 17. – P. 530–537. [Google Scholar] [PubMed].

449. **Lipshultz L.** Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology / L. Lipshultz, M. Eisenberg. – Text: unmediated // *Indian Journal of Urology.* – 2011. – Vol. 27, no. 1.

450. **Lipshultz L. I.** Progressive Testicular Atrophy in the Varicocele Patient / L. I. Lipshultz, J. N. Corriere. – Text: electronic // *J. Urol.* – 1977. – No. 117. – P. 175–176. [Google Scholar] [CrossRef].

451. **Lira Neto F. T.** Effect of Varicocelectomy on Sperm Deoxyribonucleic Acid Fragmentation Rates in Infertile Men with Clinical Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. T. Lira Neto, M. Roque, S. C. Esteves. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2021. – No. 116. – P. 696–712. [Google Scholar] [CrossRef].

452. **Littarru G. P.** Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: Recent developments / G. P. Littarru, L. Tiano. – Text: electronic // *Mol. Biotechnol.* – 2007. – No. 37. – P. 31–37. [Google Scholar] [CrossRef].

453. Lo Studio Del Varicocele Con Eco-Color-Doppler / L. Sarteschi, R. Paoli, M. Bianchini, G. Menchini Fabris. – Text: electronic // *G Ital. Ultrasonol.* – 1993. – No. 4. – P. 43–49. [Google Scholar].

454. **Lomboy J. R.** The Varicocele: Clinical Presentation, Evaluation, and Surgical Management / J. R. Lomboy, R. M. Coward. – Text: electronic // *Seminars in Interventional Radiology.* – 2016. – Vol. 33, no. 3. – P. 163–169. – DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586143>.

455. Loss of left testicular volume in men with clinical left varicocele: correlation with grade of varicocele / A. Zini, M., Buckspan D. Berardinucci, K. Jarvi. – Text: unmediated // Arch Androl. – 1998. – No. 41. – P. 37–41.

456. Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility / M. Grasso, C. Lania, M. Castelli [et al.]. – Text: unmediated // BJU Int. – 2000. – No. 85. – P. 305–307.

457. **Lund L.** A follow-up study of semen quality and fertility in men with varicocele testis and in control subjects / L. Lund, S. B. Larsen. – Text: unmediated // Brit. J. Urol. – 1998. – Vol. 82, no. 5. – P. 682–686.

458. **Lundy S. D.** Varicocele management for infertility and pain: a systematic review / S. D. Lundy, E. S. Jr. Sabanegh. – Text: unmediated // Arab J Urol. – 2017. – No. 16. – P. 157–170.

459. **Lvanissevich O.** Left varicocele due to reflux. Experience with 4470 operative in forty-two years / O. Lvanissevich. – Text: unmediated // Int. Coil. Surg. – 1960. – No. 34. – P. 742–755.

460. Lycopene protects sperm from oxidative stress in the experimental varicocele model / A. Babaei, R. Asadpour, K. Mansouri [et al.]. – Text: electronic // Food Sci. Nutr. – 2021. – No. 9. – P. 6806–6817. [Google Scholar] [CrossRef].

461. **Macleod J.** Human male infertility / J. Macleod. – Text: unmediated // Obstet Gynecol Surv. – 1971. – No. 26. – P. 335–351.

462. **Majzoub A.** Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate // A. Majzoub, A. Agarwal. – Text: electronic // Arab. J Urol. – 2018. – No. 16. – P. 113–124. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

463. **Makker K.** Oxidative Stress & Male Infertility / K. Makker, A. Agarwal, R. Sharma. – Text: electronic // Indian J. Medical. Res. – 2009. – No. 129. – P. 357–367. [Google Scholar].

464. Male Factor Subfertility: Possible Causes and the Impact of Nutritional Factors / W. Y. Wong, C. M. G. Thomas, J. M. W. M. Merkus [et al.]. – Text: electronic // Fertil. Steril. – 2000. – No. 73. – P. 435–442. [Google Scholar] [CrossRef].

465. Male infertility / A. Agarwal, S. Baskaran, N. Parekh [et al.]. – Text: unmediated // Lancet. – 2021. – No. 397. – P. 319–333.

466. Male infertility and varicocele: myths and reality / P. D. Kantartzi, Ch. D. Goulis, G. D. Goulis, I. Papadimas. – Text: unmediated // Hippokratia. – 2007. – No. 11. – P. 99–104.

467. Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants / Edited by S. J. Parekattil, S. C. Esteves, A. Agarwal. – Second Edition. – Springer Nature Switzerland AG, 2021. – 891 p. – Text: unmediated.

468. Mammalian sperm nuclear organization:resiliencies and vulnerabilities / A. Champroux, J. Torres-Carreira, P. Gharagozloo [et al.]. – Text: unmediated // *Basic Clin Androl.* – 2016. – No. 26. – P. 17.

469. Management and Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: An Endocrinologic Perspective / R. Cannarella, A.E. Calogero, R. A. Condorelli [et al.]. – Text: electronic // *J. Clin. Med.* – 2019. – No. 8. – P. 1410. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

470. **Mancini A.** Coenzyme Q10 in male infertility: Physiopathology and therapy / A. Mancini, G. Balercia. – Text: electronic // *Biofactors.* – 2011. – No. 37. – P. 374–380. [Google Scholar] [CrossRef].

471. **Mansour Ghanaie M.** Effects of varicocele repair on spontaneous first trimester miscarriage: a randomized clinical trial / **Mansour Ghanaie M.**, Asgari SA, Dadrass N. [et al.]. – Text: electronic // *Urol J.* 2012 Spring; 9 (2): 505-13.

472. **Marks J. L.** Predictive parameters of successful varicocele repair / J. L. Marks, R. McMahon, L. I. Lipshultz. – Text: unmediated // *J.Urol.* – 1986. – Vol. 136. – P. 609.

473. **Marmar J. L.** The Management of Varicoceles by Microdissection of the Spermatic Cord at the External Inguinal Ring / J. L. Marmar, T. J. DeBenedictis, D. Praiss. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 1985. – No. 43. – P. 583–588. [Google Scholar] [CrossRef].

474. **Marmar J. L.** Agarwal A., Prabakaran S., Agarwal R., Short R. A., Benhoff S., Thomas A. J. Jr. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis/ **J. L. Marmar**, A. Agarwal, S. Prabakaran [et al.]. – Text: electronic // *Fertil Steril.* 2007 Sep; 88 (3): 639–48. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.008. Epub 2007.

475. **Marsman J. W. P.** Clinical versus subclinical varicocele: venographic findings and improvement of fertility after embolization / J. W. P. Marsman. – Text: unmediated // *Radiology.* – 1985. – Vol. 155. – P. 635–638.

476. **Masson P.** The varicocele / P. Masson, R. E. Brannigan. – Text: unmediated // *Urol Clin North Am.* – 2014. – No. 41. – P. 129–44.

477. **Masterson T. A.** Time to improvement in semen parameters after microsurgical varicocelectomy in men with severe oligospermia / T. A. Masterson, A. B. Greer, R. Ramasamy. – Text: unmediated // *Can Urol Assoc J.* – 2019. – No. 13. – P. E66–E69.

478. **Matsuda T.** Should the Testicular Artery Be Preserved at Varicocelectomy? / T. Matsuda, Y. Horii, O. Yoshida. – Text: electronic // *J. Urol.* – 1993. – No. 149. – P. 1357–1360. [Google Scholar] [CrossRef].

479. **Matthews G. J.** Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia / G. J. Matthews, E. D. Matthews, M. Goldstein. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 1998. – No. 70. – P. 71–75.

480. May Antioxidant Therapy Improve Sperm Parameters of Men with Persistent Oligospermia after Retrograde Embolization for Varicocele? / G. P. Galatioto, G. L. Gravina, G. Angelozzi [et al.]. – Text: electronic // *World J. Urol.* – 2008. – No. 26. – P. 97–102. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

481. **Mazhari S.** Silymarin and celecoxib ameliorate experimental varicocele-induced pathogenesis: evidences for oxidative stress and inflammation inhibition / S. Mazhari, M. Razi, R. Sadrkhanlou. – Text: unmediated // *Int Urol Nephrol.* – 2018. – No. 50. – P. 1039–1052.

482. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions / A. Korniluk, O. M. Koper-Lenkiewicz, J. Kamińska [et al.]. – Text: unmediated // *Mediators Inflamm.* – 2019. – No. 2019. – P. 9213074.

483. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery: normal values in different BMI categories / H. Ozkurt, M. M. Cenker, N. Bas [et al.]. – Text: unmediated // *Surg Radiol Anat.* – 2007. – No. 29. – P. 595–599.

484. Measuring inconsistency in meta-analyses / J. P. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks, D. G. Altman. – Text: unmediated // *BMJ.* – 2003. – No. 327. – P. 557–560.

485. Mediterranean Diet as a Shield against Male Infertility and Cancer Risk Induced by Environmental Pollutants: A Focus on Flavonoids / L. Montano, A. Maugeri, M. G. Volpe [et al.]. – Text: electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – No. 23. – P. 1568. [Google Scholar] [CrossRef].

486. **Mehan D. J.** Results of ligation of internal spermatic vein in the treatment of infertility in azoospermic patients / D. J. Mehan. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 1976. – No. 27. – P. 110–114.

487. **Mehta A.** Microsurgical Varicocelectomy: A Review / A. Mehta, M. Goldstein. – Text: electronic // *Asian J. Androl.* – 2013. – 15. – P. 56–60. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

488. **Mehta A. L.** Intratesticular varicocele / A. L. Mehta, V. S. Dogra. – Text: electronic // *J Clin Ultrasound.* – 1998. – No. 26. – P. 49–51. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2005.01445.x>.

489. Men with Severe Oligospermia Appear to Benefit From Varicocele Repair: A Cost-Effectiveness Analysis of Assisted Reproductive Technology /

J. M. Dubin, A. B. Greer, T. P. Kohn [et al.]. – Text: electronic // *Urology*. – 2018. – No. 111. – P. 99–103. [Google Scholar] [CrossRef].

490. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group / D. F. Stroup, J. A. Berlin, S. C. Morton [et al.]. – Text: unmediated // *JAMA*. – 2000. – No. 283. – P. 2008–2012.

491. Microscopic Retroperitoneal Varicocelectomy with Artery and Lymphatic Sparing: An Alternative Treatment for Varicocele in Infertile Men / H. Zhang, H. Li, Y. Hou [et al.]. – Text: electronic // *Urology*. – 2015. – No. 86. – P. 511–515. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

492. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men / A. Kadioglu, A. Tefekli, S. Cayan [et al.]. – Text: unmediated // *Urology*. – 2001. – No. 57. – P. 328–333.

493. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique / M. Goldstein, B. R. Gilbert, A. P. Dicker [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol*. – 1992. – No. 148. – P. 1808–1811.

494. Microsurgical Varicocelectomy Effect on Sperm Telomere Length, DNA Fragmentation and Seminal Parameters / S. Lara-Cerrillo, J. Gual-Frau, J. Benet [et al.]. – Text: electronic // *Hum. Fertil*. – 2022. – No. 25. – P. 135–141. [Google Scholar] [CrossRef].

495. Microsurgical varicocelectomy effects on sperm DNA fragmentation and sperm parameters in infertile male patients: A systematic review and meta-analysis of more recent evidence / A. Soetandar, B. S. Noegroho, S. Siregar [et al.]. – Text: electronic // *Arch Ital Urol Androl*. – 2022. – Vol. 94(3). – P. 360–365. – DOI: 10.4081/aiua.2022.3.360.

496. Microsurgical varicocelectomy for infertile men with oligospermia: differential effect of bilateral and unilateral varicocele on pregnancy outcomes / A. Baazeem, J. M. Boman, J. Libman [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int*. – 2009. – No. 104. – P. 524–528.

497. Microvascular pressure distribution in the hamster testis / T. E. Sweeney, J. S. Rozum, C. Desjardins, R. W. Gore. – Text: unmediated // *Am J Physiol*. – 1991. – No. 260. – P. 1581–1589.

498. **Moilanen J.** Excretion of Alpha-tocopherol into Human Seminal Plasma after Oral Administration / J. Moilanen, O. Hovatta. – Text: electronic // *Andrologia*. – 1995. – No. 27. – P. 133–136. [Google Scholar] [CrossRef].

499. Molecular Alterations and Severe Abnormalities in Spermatozoa of Young Men Living in the “Valley of Sacco River” (Latium, Italy): A Preliminary

Study / P. Perrone, G. Lettieri, C. Marinaro [et al.]. – Text: electronic // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – No. 19. – P. 11023. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

500. Molecular Identification of a Novel Carnitine Transporter Specific to Human Testis Insights Into the Mechanism of Carnitine Recognition / A. Enomoto, M. F. Wempe, H. Tsuchida [et al.]. – Text: electronic // *J. Biol. Chem.* – 2002. – No. 277. – P. 36262–36271. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

501. Molecular pathways of varicocele and its repair – a paired labelled shotgun proteomics approach / M. Camargo, P. Intasqui, L. B. Belardin [et al.]. – Text: unmediated // *J Proteomics.* – 2019. – No. 196. – P. 22–32.

502. **Morielli T.** Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in human spermatozoa / T. Morielli, C. O’Flaherty. – Text: unmediated // *Reproduction.* – 2015. – No. 149. – P. 113–123.

503. **Moslemi M. K.** Selenium – Vitamin E Supplementation in Infertile Men: Effects on Semen Parameters and Pregnancy Rate / M. K. Moslemi, S. Tavanbakhsh. – Text: electronic // *Int. J. Gen. Med.* – 2011. – No. 4. – P. 99–104. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

504. **Murray J.** Drawing conclusions about causes from systematic reviews of risk factors: the Cambridge Quality Checklists / J. Murray, D. P. Farrington, M. P. Eisner. – Text: unmediated // *J Exp Criminol.* – 2009. – No. 5. – P. 1–23.

505. **Nagler H. M.** Varicocele / H. M. Nagler, R. K. Luntz, F. G. Martinis. – Text: unmediated // *Infertility in the Male* / Edited by LI. Lipshultz, S. S. Howards. – St. Louis: Mosby Year Book, 1997. – P. 336–359.

506. **Najari B. B.** Improvements in Patient-reported Sexual Function After Microsurgical Varicocelectomy / B. B. Najari, L. Introna. D. A. Paduch. – Text: unmediated // *Urology.* – 2017. – No. 110. – P. 104–109.

507. **Nasr Esfahani M. H.** Origin and role of DNA damage in varicocele / M. H. Nasr Esfahani, M. Tavalae. – Text: electronic // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2012. – No. 6. – P. 141–146. [Google Scholar].

508. **Nazari A.** Elevated levels of epithelial neutrophil activating peptide-78 (ENA-78) (CXCL5) and Interleukin-1b is correlated with varicocele-caused infertility: a novel finding / A. Nazari, G. Hassanshahi, H. Khorramdelazad. – Text: electronic // *Middle East Fertil Soc J.* – 2017. – No. 22. – P. 333–335. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.06.002>.

509. Necrozoospermia: from etiologic diagnosis to therapeutic management / A. Dumont, A. L. Barbotin, V. Lefebvre-Khalil [et al.]. – Text: unmediated // *Gynecol Obstet Fertil Senol.* – 2017. – No. 45. – P. 238–248.

510. **Negri L.** Pregnancy Rate after Varicocele Repair: How Many Miscarriages? / L. Negri, P. E. Levi-Setti. – Text: electronic // *J. Androl.* – 2011. – No. 32. – P. 1. [Google Scholar] [CrossRef].

511. **Neto F. T. L.** Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis / F. T. L. Neto, M. Roque, S.C. Esteves. – Text: electronic // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 116 (3). – P. 696–712. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003.

512. **Niedzielski J.** Recurrence of varicocele after high retroperitoneal repair: implications of intraoperative venography / J. Niedzielski, D. A. Paduch. – Text: unmediated // *Journal of Urology.* – 2001. – Vol. 165 (3). – P. 937–940.

513. **Nilsson S.** Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? / S. Nilsson, A. Edvinsson, B. Nilsson. – Text: unmediated // *Br J Urol.* – 1979. – No. 51. – P. 591–596.

514. Nitric oxide, malondialdehyde and non-enzymatic antioxidants assessed in viable spermatozoa from selected infertile men / E. Moretti, G. Collodel, A. I. Fiaschi [et al.]. – Text: electronic // *Reprod. Biol.* – 2017. – No. 17. – P. 370–375. [Google Scholar] [CrossRef].

515. Nomogram for predicting semen parameters improvement after microscopic varicocelectomy in infertile men with abnormal semen parameters / X. Liu, D. Liu, C. Pan, H. Su. – Text: unmediated // *J Pers Med.* – 2022. – No. 13. – P. 11.

516. Nomograms for predicting changes in semen parameters in infertile men after varicocele repair / M. K. Sampłaski, C. Yu, M. W. Kattan [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2014. – No. 102. – P. 68–74.

517. Nutcracker syndrome – how well do we know it? / Y. He, Z. Wu, S. Chen [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2014. – No. 83. – P. 12–17.

518. Nutcracker syndrome: diagnosis and therapy / M. K. Kolber, Z. Cui, C. K. Chen [et al.]. – Text: unmediated // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2021. – No. 11. – P. 1140–1149.

519. **Ochsendorf F. R.** Infections in the male genital tract and reactive oxygen species / F. R. Ochsendorf. – Text: unmediated // *Hum Reprod Update.* – 1999. – No. 5. – P. 399–420.

520. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelectomy / W. Hsiao, J. S. Rosoff, J. R. Pale [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2011. – No. 185. – P. 620–625.

521. **Omu A. E.** Treatment of Asthenozoospermia with Zinc Sulphate: Andrological, Immunological and Obstetric Outcome / A. E. Omu, H. Dashti, S. Al-Othman. – Text: electronic // *Eur. J. Obs. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – No. 79. – P. 179–184. [Google Scholar] [CrossRef].

522. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Ding, J. Tian, W. Du [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 2012. – No. 110. – P. 1536–1542.

523. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials / Hui Ding, Junqiang Tian, Wan Du [et al.]. – Text: electronic // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110 (10). – P. 1536–1542. – DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11093.x

524. Optimizing the Operative Treatment of Boys with Varicocele: Sequential Comparison of 4 Techniques / M. Riccabona, J. Oswald, M. Koen [et al.]. – Text: electronic // *J. Urol.* – 2003. – No. 169. – P. 666–668. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

525. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients / J. Gual-Frau, C. Abad, M. J. Amengual [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Fertil (Camb).* – 2015. – No. 18. – P. 225–229.

526. Oral Carnitine Supplementation Increases Sperm Motility in Asthenozoospermic Men with Normal Sperm Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase Levels / A. Garolla, M. Maiorino, A. Roverato [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2005. – No. 83. – P. 355–361. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

527. Origin of DNA Damage in Ejaculated Human Spermatozoa / D. Sakkas, E. Mariethoz, G. Manicardi [et al.]. – Text: electronic // *Rev. Reprod.* – 1999. – No. 4. – P. 31–37. [Google Scholar] [CrossRef].

528. **Oster J.** Varicocele in children and adolescents: an investigation of the incidence among danish school children / J. Oster. – Text: electronic // *Scandinavian – Text: unmediated // Journal of Urology and Nephrology.* – 1971. – Vol. 5, No. 1. – P. 27–32. – DOI: <https://doi.org/10.3109/00365597109133569>.

529. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis / S. C. Esteves, R. Miyaoka, M. Roque, A. Agarwal. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2016. – No. 18. – P. 246–253.

530. Outcome of varicocelectomy on different degrees of total motile sperm count: a systematic review and meta-analysis / Q. Wang, Y. Yu, Y. Liu, L. Wang. – Text: unmediated // *Syst Biol Reprod Med.* – 2019. – No. 65. – P. 430–436.

531. Outcomes of left renal vein stenting in patients with nutcracker syndrome / E. D. Avgerinos, Z., Saadeddin R. Humar [et al.]. – Text: unmediated // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2019. – No. 7. – P. 853–859.

532. Outcomes of varicocele ligation done for pain / A. C. Peterson, R. S. Lance, H. E. Ruiz. – Text: electronic // *The Journal of Urology.* – 1998. –

Vol. 159, No. 5. – P. 1565–1567. – DOI: <https://doi.org/10.1097/00005392-199805000-00043>.

533. Oxidative origin of sperm DNA fragmentation in the adult varicocele / J. T. Jeremias, L. B. Belardin, F. K. Okada [et al.]. – Text: unmediated // *Int Braz J Urol.* – 2021. – No. 47. – P. 275–283.

534. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management / S. Dutta, A. Majzoub, A. Agarwal. – Text: electronic // *Arab. J Urol.* – 2019. – No. 17. – P. 87–97. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

535. Oxidative Stress Induced Sperm DNA Damage, a Possible Reason for Male Infertility / M. B. Hosen, M. R. Islam, F. Begum [et al.]. – Text: electronic // *Iran J. Reprod. Med.* – 2015. – No. 13. – P. 525–532. [Google Scholar] [PubMed].

536. Oxidative versus Reductive Stress: A Delicate Balance for Sperm Integrity / N. Sadeghi, G. Boissonneault, M. Tavalae, M. H. Nasr-Esfahani. – Text: electronic // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2022. – No. 69. – P. 20–31. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]B.

537. **Ozer C.** Antioxidant treatment of increased sperm DNA fragmentation: Complex combinations are not more successful / C. Ozer. – Text: electronic // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2020. – No. 92. – P. 4. [Google Scholar] [CrossRef].

538. **Paick S.** Varicocele and Testicular Pain: A Review / S. Paick, W. S. Choi. – Text: electronic // *World J Mens Health.* – 2019. – Vol. 37 (1). – P. 4–11. – DOI: 10.5534/wjmh.170010.

539. **Palomo A.** Radical Cure of Varicocele by a New Technique; Preliminary Report / A. Palomo. – Text: electronic // *J. Urol.* – 1949. – No. 61. – P. 604–607. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

540. **Panner Selvam M. K.** Proteomic analysis of seminal plasma from bilateral varicocele patients indicates an oxidative state and increased inflammatory response / M. K. Panner Selvam, A. Agarwal, S. Baskaran. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2019. – No. 21. – P. 544–550.

541. **Panner Selvam M. K.** Proteomic profiling of seminal plasma proteins in varicocele patients / M. K. Panner Selvam, A. Agarwal. – Text: unmediated // *World J Mens Health.* – 2021. – No. 39. – P. 90–98.

542. **Pascarella L.** Venous hypertension and the inflammatory cascade: major manifestations and trigger mechanisms / L. Pascarella, A. Penn, G. W. Schmid-Schönbein. – Text: unmediated // *Angiology.* – 2005. – No. 56 (Suppl 1). – P. S3–S10.

543. **Patil N.** Varicolectomy in adolescents – Does it safeguard future fertility? A single centre experience / N. Patil, T. Javali. – Text: unmediated // *J Ped. Urol.* – 2022. – No. 18 (1). – P. 5.e1–5.e10

544. **Paul C.** A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death / C. Paul, S. Teng, P. T. Saunders. – Text: unmediated // *Biol Reprod.* – 2009. – No. 80. – P. 913–919.
545. **PDE5 Inhibitors and Male Reproduction: Is There a Place for PDE5 Inhibitors in Infertility Clinics or Andrology Laboratories?** / F. Dimitriadis, A. Kaltsas, A. Zachariou [et al.] – Text: electronic // *Int. J. Urol.* – 2022. – No. 29. – P. 1405–1418. [Google Scholar] [CrossRef].
546. **Peak retrograde flow a potential objective management tool to identify young adults with varicocele 'at risk' for a high sperm DNA fragmentation** / G. De Win, D. De Neubourg, S. De Wachter [et al.]. – Text: unmediated // *J Pediatr Urol.* – 2021. – No. 17. – P. 760–e1–9.
547. **Penfold D.** Nutcracker Syndrome and Left Renal Vein Entrapment / D. Penfold, S. W. Leslie, S. Lotfollahzadeh. – Text: electronic // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644615/>.
548. **Percutaneous Embolization of Varicocele: Technique, Indications, Relative Contraindications, and Complications** / J. Halpern, S. Mittal, K. Pereira [et al.]. – Text: electronic // *Asian J. Androl.* – 2016. – No. 18. – P. 234–238. [Google Scholar] [CrossRef].
549. **Pérez-Torres I.** Reductive stress in inflammation-associated diseases and the pro-oxidant effect of antioxidant agents / I. Pérez-Torres, V. Guarner-Lans, M. E. Rubio-Ruiz. – Text: unmediated // *Int J Mol Sci.* – 2017. – No. 18. – P. 2098.
550. **Phlebography in varicocele scroti** / N. E. Ahlberg, O. Bartley, N. Chidekel, A. Fritjofsson. – Text: unmediated // *Acta Radiol Diagn (Stockh).* – 1966. – No. 4. – P. 517–528.
551. **Physical examination for endocrine diseases: does it still play a role?** / A. Crafa, R. A. Condorelli, R. Cannarella [et al.]. – Text: unmediated // *J Clin Med.* – 2022. – No. 11. – P. 2598.
552. **Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities** / Y. Gat, G. N. Bachar, Z. Zukerman [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2004. – 172 (4 Pt 1). – P. 123940.
553. **PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews** / A. M. Methley, S. Campbell, C. Chew-Graham [et al.]. – Text: unmediated // *BMC Health Serv Res.* – 2014. – No. 14. – P. 579.
554. **Piscitelli M.** Sul varicocele essenziale: presentazione di un nuovo procedimento di tecnica operatoria / M. Piscitelli. – Text: unmediated // *Ann Med Navale.* – 1967. – Vol. 14964.

555. Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial of the Use of Combined L-Carnitine and L-Acetyl-Carnitine Treatment in Men with Asthenozoospermia / A. Lenzi, P. Sgrò, P. Salacone [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2004. – No. 81. – P. 1578–1584. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

556. Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial on the Use of L-Carnitine, L-Acetylcarnitine, or Combined L-Carnitine and L-Acetylcarnitine in Men with Idiopathic Asthenozoospermia / G. Balercia, F. Regoli, T. Armeni [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2005. – No. 84. – P. 662–671. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

557. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on Varicocele and Infertility. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2008. – No. 90. – P. S247–S249. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

558. Predicting the Fertilizing Potential of Human Sperm Suspensions in Vitro: Importance of Sperm Morphology and Leukocyte Contamination / N. Sukcharoen, J. Keith, D. S. Irvine, R. J. Aitken. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 1995. – No. 63. – P. 1293–1300. [Google Scholar] [CrossRef].

559. Prediction of reproductive function recovery after microsurgical varicocelectomy in men from infertile couples: clinical and laboratory predictors / A. B. Shomarufov, V. A. Bozhedomov, F. A. Akilov [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2021. – No. 53. – P. e14101.

560. Predictive indicators of successful varicocele repair in men with infertility / K. Yoshida, S. Kitahara, K. Chiba [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Fertil Womens Med.* – 2000. – No. 45. – P. 279–284.

561. Predictive parameters of the efficacy of varicocele repair: a review / A. Crafa, R. Cannarella, R. A. Condorelli [et al.]. – Text: electronic // *Asian J Androl.* – 2024. – Vol. 26 (5). – P. 441–450. – DOI: 10.4103/aja202420.

562. Predictors of improved seminal characteristics by varicocele repair / Y. Kondo, T. Ishikawa, K. Yamaguchi, M. Fujisawa. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2009. – No. 41. – P. 20–23.

563. Predictors of improved seminal parameters and fertility after varicocele repair in young adults / M. Rodríguez Peña, L. Alescio, A. Russell [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2009. – No. 41. – P. 277–281.

564. Predictors of improvement in semen parameters after varicocelectomy for male subfertility: a prospective study / W. Shabana, M. Teleb, T. Dawod [et al.]. – Text: unmediated // *Can Urol Assoc J.* – 2015. – No. 9. – P. E579–E582.

565. Predictors of microsurgical varicocelectomy efficacy in male infertility treatment: critical assessment and systematization / A. B. Shomarufov, V. A. Bozhedomov, N. I. Sorokin [et al.]. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2023. – No. 25. – P. 21–28.

566. Preoperative follicle-stimulating hormone: a factor associated with semen parameter improvement after microscopic subinguinal varicocelectomy / V. Madhusoodanan, R. Blachman-Braun, P. Patel [et al.]. – Text: unmediated // *Can Urol Assoc J.* – 2020. – No. 14. – P. E27–E31.

567. Preoperative parameters related to the improvement of semen characteristics after surgical repair of varicocele in subfertile men / A. Okuyama, H. Fujisue, T. Matsui [et al.]. – Text: unmediated // *Eur Urol.* – 1988. – No. 14. – P. 442–446.

568. Pre-operative serum level of inhibin B as a predictor of spermatogenesis improvement after varicocelectomy / M. Dadfar, A. Ahangarpour, A. Habiby, D. Khazaely. – Text: unmediated // *Urol J.* – 2010. – No. 7. – P. 110–114.

569. Pre-post effect sizes should be avoided in meta-analyses / P. Cuijpers, E. Weitz, I. A. Cristea, J. Twisk. – Text: unmediated // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2017. – No. 26. – P. 364–368.

570. Prevalence, Doppler ultrasound findings, and clinical implications of the nutcracker phenomenon in pediatric varicoceles / J. H. Hannick, A. S. Blais, J. K. Kim [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2019. – No. 128. – P. 78–83.

571. **Pricolo R.** Men varicocele / R. Pricolo, P. Croce, P. Salvatori. – Text: unmediated // *Minerva Chirurgica.* – 1990. – Vol. 45, No. 6. – P. 395–400.

572. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P). – 2015: elaboration and explanation / L. Shamseer., D. Moher, M. Clarke [et al.]. – Text: unmediated // *BMJ.* – 2015. – No. 350. – P. g7647.

573. Productivity index in clinical andrology: research directions on high-impact topics and in particular on male infertility / A. Crafa, A. E. Calogero, R. Cannarella [et al.]. – Text: unmediated // *J Clin Med.* – 2023. – No. 12. – P. 3152.

574. Prognostic predictors of fertility in young adult patients with varicocele: peak retrograde flow velocity and reflux grade / S. Verim, S. Uguz, S. Celikkanat [et al.]. – Text: unmediated // *J Ultrasound Med.* – 2016. – No. 35. – P. 1241–1250.

575. Proteomic signatures of sperm mitochondria in varicocele: clinical use as biomarkers of varicocele associated infertility / L. Samanta, A. Agarwal, N. Swain [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2018. – No. 200. – P. 414–422.

576. Proxead plus salvage rat testis from ischemia- reperused injury by enhancing antioxidant's activities and inhibition of iNOS expression / J. O. Sangodele, Z. Inuwa, B. Lawal [et al.]. – Text: electronic // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – No. 133. – P. 111086. [Google Scholar] [CrossRef].

577. Publication bias in clinical research / P. J. Easterbrook, J. A. Berlin, R. Gopalan, D. R. Matthews. – Text: unmediated // *Lancet.* – 1991. – No. 337. – P. 867–872.

578. **Qiu D.** Efficacy of Varicocelectomy for Sperm DNA Integrity Improvement: A Meta-Analysis / D. Qiu, Q. Shi, L. Pan. – Text: electronic // *Andrologia*. – 2021. – No. 53. – P. e13885. [Google Scholar] [CrossRef].

579. **Raboch J.** Hormonal testicular activity in men with a varicocele / J. Raboch, L. Stárka. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 1971. – No. 22. – P. 152–155.

580. Radiation Exposure and Surgical Outcomes after Antegrade Sclerotherapy for the Treatment of Varicocele in the Paediatric Population: A Single Centre Experience / C. Bebi, M. Bilato, D. G. Minoli [et al.]. – Text: electronic // *J. Clin. Med*. – 2023. – No. 12. – P. 755. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

581. **Radigue C.** Relationship of Carnitine Transport Across the Epididymis to Blood Carnitine and Androgens in Rats / C. Radigue, S. Es-slami, J. C. Soufir. – Text: electronic // *Arch. Androl*. – 1996. – No. 37. – P. 27–31. [Google Scholar] [CrossRef].

582. **Ragozzino M. W.** Stretcher's scrotum / M. W. Ragozzi No. – Text: electronic // *N Engl J Med*. – 1993. – No. 328. – P. 815. – DOI:<https://doi.org/10.1056/NEJM199303183281120>.

583. **Raman J. D.** Inheritance of varicoceles / J. D. Raman, K. Walmsley, M. Goldstein. – Text: unmediated // *Urology*. – 2005. – No. 65. – P. 1186–1189.

584. Reactive Oxygen Species as an Independent Marker of Male Factor Infertility / A. Agarwal, R. K. Sharma, K. P. Nallella [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril*. – 2006. – No. 86. – P. 878–885. [Google Scholar] [CrossRef].

585. Real-time scrotal ultrasound of patients with varicoceles: correlation with impaired semen analysis / H. Moradi, A. Hamidi Madani, H. Nasseh [et al.]. – Text: unmediated // *Eur Radiol*. – 2014. – No. 24. – P. 2245–2251.

586. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis / J. L. Marmar, A. Agarwal, S. Prabakaran [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 2007. – No. 88. – P. 639–648.

587. **Redman J. F.** Injuries to scrotal contents by blunt trauma / J. F. Redman, G. A. Rountree, N. K. Bissada. – Text: unmediated // *Urology*. – 1976. – No. 7. – P. 190–191.

588. Redox Balance in Male Infertility: Excellence through Moderation “Μέτρον Ἀριστον” / E. N. Symeonidis, E. Evgeni [et al.]. – Text: electronic // *Antioxidants*. – 2021. – No. 10. – P. 1534. [Google Scholar] [CrossRef].

589. Reduced Testicular Steroidogenesis and Increased Semen Oxidative Stress in Male Partners as Novel Markers of Recurrent Miscarriage / C. N. Jayasena, U. K. Radia, M. Figueiredo [et al.]. – Text: electronic // *Clin. Chem*. – 2019. – No. 65. – P. 161–169. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

590. Reduction of the Incidence of Sperm DNA Fragmentation by Oral Anti-oxidant Treatment / E. Greco, M. Iacobelli, L. Rienzi [et al.]. – Text: electronic // *J. Androl.* – 2005. – No. 26. – P. 349–353. [Google Scholar] [CrossRef].
591. Reesink, D. J., Huisman, P. M., Wiltink, J. *et al.* Sneezepop: a ruptured varicocele; analysis of literature, guided by a well-documented case-report. *BMC Urol* 19, 14 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0442-z>.
592. Relationship between grade of varicocele and the response to varicocelectomy / M. Takahara, T. Ichikawa, Y. Shiseki [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Urol.* – 1996. – No. 3. – P. 282–285.
593. Relationship between testicular sperm extraction and varicocelectomy in patients with varicocele and nonobstructive azoospermia / N. Zampieri, L., Bosaro C. Costantini [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2013. – No. 82. – P. 74–77.
594. Relationship between varicocele and platelet indices: changes of mean platelet volume before and after operation / Q. F. Zhang, J. H. Liang, T. H. He [et al.]. – Text: unmediated // *Andrology.* – 2019. – No. 7. – P. 846–851.
595. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis / Y. J. Wang, R. Q. Zhang, Y. J. Lin [et al.]. – Text: unmediated // *Reprod Biomed Online.* – 2012. – No. 25. – P. 307–314.
596. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele / K. P. Nallella, S. S. Allamaneni, F. F. Pasqualotto [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2004. – No. 64. – P. 1010–1013.
597. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents / D. A. Diamond [et al.]. – Text: unmediated // *J. Urol.* – 2007. – No. 178. – P. 1584.
598. Renal autotransplantation for the treatment of nutcracker phenomenon which caused varicocele rupture: a case report / K. Takezawa, S. Nakazawa, S. Yoneda [et al.]. – Text: electronic // *Hinyokika Kyo.* – 2011. – No. 57. – P. 213–216. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646854>.
599. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review / M. B. Mazzone, L. Kottanatu, G. D. Simonetti [et al.]. – Text: unmediated // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – No. 26. – P. 562–565.
600. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.007.
601. Research advances in inflammation and oxidative stress in varicocele-induced male infertility: a narrative review / L. H. Wang, L. Zheng, H. Jiang, T. Jiang. – Text: unmediated // *Asian Journal of Andrology.* – 2024. – October 11. – DOI: 10.4103/aja202488.

602. Resistance and pulsatility index increase in capsular branches of testicular artery: indicator of impaired testicular microcirculation in varicocele? / A. Unsal, A. T. Turgut, F. Taşkin [et al.]. – Text: unmediated // J Clin Ultrasound. – 2007. – No. 35. – P. 191–195.

603. Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele / E. Moretti, G. Collodel, L. Mazzi [et al.]. – Text: unmediated // Fertil Steril. – 2014. – No. 102. – P. 354–460.

604. Results of varicocelectomy in patients with isolated teratozoospermia / M. Çakan, H. Bakirtas, M. Aldemir [et al.]. – Text: unmediated // Urol Int. – 2008. – No. 80. – P. 172–176.

605. Resveratrol decreases apoptosis and NLRP3 complex expressions in experimental varicocele rat model / E. Hajipour, F. J. Mashayekhi, G. Mosayebi [et al.]. – Text: unmediated // Iran J Basic Med Sci. – 2018. – No. 21. – P. 225–229.

606. Retrospective Assessment of Potential Negative Synergistic Effects of Varicocele and Tobacco Use on Ultrastructural Sperm Morphology / G. Collodel, S. Capitani, F. Iacoponi [et al.]. – Text: electronic // Urology. – 2009. – No. 74. – P. 794–799. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

607. Reversible meiotic abnormalities in azoospermic men with bilateral varicocele after microsurgical correction / M. O. North, I., Lellei N. Rives [et al.]. – Text: unmediated // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2004. – No. 50. – P. 281–289.

608. **Rex A. S.** DNA fragmentation in spermatozoa: a historical review / A. S. Rex, J. Aagaard, J. Fedder. – Text: unmediated // Andrology. – 2017. – No. 5. – P. 622–630.

609. Right varicocele and hypoxia, crucial factors in male infertility: fluid mechanics analysis of the impaired testicular drainage system / Y. Gat, M. Gornish, U. Navon [et al.]. – Text: unmediated // Reprod Biomed Online. – 2006. – No. 13. – P. 510–515.

610. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials / J. A. C. Sterne, J. Savović, M. J. Page [et al.]. – Text: unmediated // BMJ. – 2019. – No. 366. – P. 14898.

611. Role of cyto centrifugation combined with nuclear fast picroindigocarmine staining in detecting cryptozoospermia in men diagnosed with azoospermia / R. K. Sharma, S. Gupta, A. Agarwal [et al.]. – Text: electronic // World J Mens Health. – 2022. – DOI: 10.5534/wjmh.210210.

612. Role of FSH in male gonadal function / M. Simoni, G. F. Weinbauer, J. Gromoll, E. Nieschlag. – Text: unmediated // Ann Endocrinol (Paris). – 1999. – No. 60. – P. 102–106.

613. Role of inhibitors of apoptosis proteins in testicular function and male fertility: effects of polydeoxyribonucleotide administration in experimental varicocele / L. Minutoli, S. Arena, P. Antonuccio [et al.]. – Text: unmediated // *Bio Med Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – No. 248976.

614. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility / A. Agarwal, R. K. Sharma, N. R. Desai [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2009. – No. 73. – P. 461–469.

615. Roles of adrenomedullin and hypoxia-inducible factor 1 alpha in patients with varicocele / W. Hu, P. H. Zhou, X. B. Zhang [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2015. – No. 47. – P. 951–957.

616. **Rolnick D.** Spontaneous hematoma of spermatic cord / D. Rolnick. – Text: electronic // *Am J Surg.* – 1965. – No. 109. – P. 519–520. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4006463>.

617. **Roque M.** Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review / M. Roque, S. C. Esteves. – Text: unmediated // *Int Urol Nephrol.* – 2018. – No. 50. – P. 583–603.

618. **Rotker K.** Recurrent varicocele / K. Rotker, M. Sigman. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2016. – No. 18. – P. 229–233.

619. **Safarinejad M. R.** Efficacy of Selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for Improving Semen Parameters in Infertile Men: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study / M. R. Safarinejad, S. Safarinejad. – Text: electronic // *J. Urol.* – 2009. – No. 181. – P. 741–751. [Google Scholar] [CrossRef].

620. **Safarinejad M. R.** The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Partner Pregnancy Rate in Infertile Men with Idiopathic Oligoasthenoteratozoospermia: An Open-Label Prospective Study / M. R. Safarinejad. – Text: electronic // *Int. Urol. Nephrol.* – 2012. – No. 44. – P. 689–700. [Google Scholar] [CrossRef].

621. **Safarinejad M. R.** Efficacy of Coenzyme Q10 on Semen Parameters, Sperm Function and Reproductive Hormones in Infertile Men / M. R. Safarinejad. – Text: electronic // *J. Urol.* – 2009. – No. 182. – P. 237–248. [Google Scholar] [CrossRef].

622. Safety and Effectiveness of the Different Types of Embolic Materials for the Treatment of Testicular Varicoceles: A Systematic Review / G. C. Makris, E. Efthymiou, M. Little [et al.]. – Text: electronic // *Br. J. Radiol.* – 2018. – No. 91. – P. 20170445. [Google Scholar] [CrossRef].

623. **Salah M. W.** Retroperitoneal Haemorrhage Simulating a Strangulated Inguinal Hernia / M. W. Salah. – Text: electronic // *British Medical Journal.* – 1972. – Vol. 4, No. 5837. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5837.403>.

624. **Saleh R.** A rational approach to the management of varicocele-associated nonobstructive azoospermia / R. Saleh, A. Agarwal, H. Farouk. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2011. – No. 95. – P. 489–490.

625. **Saleh R. A.** Oxidative stress and male infertility:from research bench to clinical practice / R. A. Saleh, A. Agarwal. – Text: unmediated // *J Androl.* – 2002. – No. 23. – P. 737–752.

626. **Santacroce L.** Testicular Immunity and Its Connection with the Microbiota. Physiological and Clinical Implications in the Light of Personalized Medicine / L. Santacroce, C. Imbimbo, A. Ballini [et al.]. // *J Pers Med.* 2022 Aug 20; 12 (8): 1335. doi: 10.3390/jpm12081335.

627. **Sathya Srinivasa V.** Does varicocelectomy improve gonadal function in men with hypogonadism and infertility? Analysis of a prospective study / V. Sathya Srinivasa, S. Belur Veerachari. – Text: unmediated // *Int J Endocrinol.* – 2011. – No. 2011. – P. 916380.

628. **Sayfan J.** A new entity in varicocele subtertility: “Cremasteric reflux” / J. Sayfan, Y. G. Adam, Y. Softer. – Text: unmediated // *Fertil.Steril.* – 1980. – Vol. 33, No 1. – P. 88–90.

629. **Saylam B.** Effect of microsurgical varicocele repair on sexual functions and testosterone in hypogonadal infertile men with varicocele / B. Saylam, S. Çayan, E. Akbay. – Text: unmediated // *Aging Male.* – 2020. – No. 23. – P. 1366–1373.

630. **Saypol D. C.** Varicocele / D. C. Saypol. – Text: unmediated // *J Androl.* – 1981. – No. 2. – P. 61–71.

631. **Scherr D.** Comparison of Bilateral versus Unilateral Varicocelectomy in Men with Palpable Bilateral Varicoceles / D. Scherr, M. Goldstein. – Text: electronic // *J. Urol.* – 1999. – No. 162. – P. 85–88. [Google Scholar] [CrossRef].

632. **Schlegel P. N.** Alternate indications for varicocele repair:non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction / P. N. Schlegel, M. Goldstein. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2011. – No. 96. – P. 1288–1293.

633. **Schlegel P. N.** Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Linthicum American Urology Association / P.N. Schlegel. – 2020. – P. 2–3. – Text: unmediated.

634. **Schlegel P. N.** Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia / P. N. Schlegel, J. Kaufmann. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2004. – No. 81. – P. 1585–1588.

635. **Scholbach T.** From the nutcracker-phenomenon of the left renal vein to the midline congestion syndrome as a cause of migraine, headache, back and abdominal pain and functional disorders of pelvic organs / T. Scholbach. – Text: unmediated // *Med Hypotheses.* – 2007. – No. 68. – P. 1318–1327.

636. **Schulz K. F.** CONSORT Group. CONSORT. – 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / K. F. Schulz, D. G. Altman, D. Moher. – Text: unmediated // *BMJ*. – 2010. – No. 340. – P. c 332.

637. Scrotal hematoma precipitated by centrifuge training in a fighter pilot with an asymptomatic varicocele / L. Kampel, E. Klang, H. Winkler [et al.]. – Text: electronic // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2015. – Vol. 86, No. 12. – P. 1063–1065. – DOI:<https://doi.org/10.3357/AMHP.4338.2015>, 26630055.

638. Scrotal temperature in 258 healthy men, randomly selected from a population of men aged 18 to 23 years old. Statistical analysis, epidemiologic observations, and measurement of the testicular diameters / A. Valeri, D. Mianné, F. Merouze [et al.]. – Text: unmediated // *Prog Urol*. –1993. – No. 3. – P. 444–452.

639. Selenium, Copper and Zinc in Seminal Plasma of Men with Varicocele, Relationship with Seminal Parameters / M. I., Camejo L. Abdala, G. Vivas-Acevedo [et al.]. – Text: electronic // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – No. 143. – P. 1247–1254. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

640. Semen characteristics and inflammatory mediators in infertile men with different clinical diagnoses / E. Moretti, I. Cosci, A. Spreafico [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Androl*. – 2009. – No. 32. – P. 637–646.

641. Semen Parameters in Men with Varicocele: DNA Fragmentation, Chromatin Packaging, Mitochondrial Membrane Potential, and Apoptosis / F. Dieamant, C. G. Petersen, A. L. Mauri [et al.]. – Text: electronic // *JBRA Assist. Reprod.* – 2017. – No. 21. – P. 295–301. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

642. Semen quality and oxidative stress scores in fertile and infertile patients with varicocele / F. F. Pasqualotto, A. Sundaram, R. K. Sharma [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 2008. – No. 89. – P. 602–607.

643. Seminal inflammasome activity in the adult varicocele / M. Camargo, E. Ibrahim, P. Intasqui [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Fertil (Camb)*. – 2022. – No. 25. – P. 548–556.

644. Seminal levels of omentin-1/ITLN1 in Inflammatory conditions related to male infertility and localization in spermatozoa and tissues of male reproductive system / E. Moretti, C. Signorini, D. Noto [et al.]. – Text: unmediated // *J Inflamm Res.* – 2022. – No. 15. – P. 2019–2031.

645. Seminal plasma miR-192a: a biomarker predicting successful resolution of nonobstructive azoospermia following varicocele repair / E. L. Zhi, G. Q. Liang, P. Li [et al.]. – Text: unmediated // *Asian J Androl*. – 2018. – No. 20. – P. 396–399.

646. Seminal plasma proteomic biomarkers of oxidative stress / R. Cannarella, A. Crafa, F. Barbagallo [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Mol Sci.* – 2020. – No. 21. – P. 9113.

647. Seminal reactive oxygen species-antioxidant relationship in fertile males with and without varicocele / T. Mostafa, T. Anis, H. Imam [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia*. – 2009. – No. 41. – P. 125–129. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

648. Seminal SIRT1-oxidative stress relationship in infertile oligoasthenoteratozoospermic men with varicocele after its surgical repair / T. Mostafa, N. Nabil, L. Rashed [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia*. – 2020. – No. 52. – P. e13456.

649. **Sengupta P.** Reductive Stress and Male Infertility / P. Sengupta, S. Dutta, A. T. Alahmar. – Text: electronic // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2022. – No. 1391. – P. 311–321. [Google Scholar] [CrossRef].

650. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis / F. H. Pierik, J. T. Vreeburg, T. Stijnen [et al.]. – Text: unmediated // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – No. 83. – P. 3110–3114.

651. Serum levels of inhibin B in adolescents after varicocelelectomy: a long term follow up / F. Molinaro, E. Cerchia, A. Garzi [et al.]. – Text: unmediated // *Open Med (Wars)*. – 2016. – No. 11. – P. 204–206.

652. Sex hormones modulate inflammatory mediators produced by macrophages / P. D'Agostino, S. Milano, C. Barbera [et al.]. – Text: unmediated // *Ann N Y Acad Sci.* – 1999. – No. 876. – P. 426–429.

653. Sexual, marital, and social impact of a man's perceived infertility diagnosis / J. F. Smith, T. J. Walsh, A. W. Shindel [et al.]. – Text: unmediated // *J Sex Med.* – 2009. – No. 6. – P. 2505–2515.

654. **Shafik A.** Venous tension patterns in cord veins. I. In normal and varicocele individuals / A. Shafik, G. A. Bedeir. – Text: electronic // *J Urol.* – 1980. – No. 123. – P. 383–385. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7359642>.

655. **Shamsa A.** Spermatic cord hematoma mimicking spermatic cord torsion in a neonate / A. Shamsa. – Text: electronic // *Med J Islam Repub Iran.* – 2000. – No. 14. – P. 101–102. – URL: <http://mjiri.iums.ac.ir/article-1-910-en.html>.

656. **Sharma P.** Systematic Review and Meta-analysis on Effect of Carnitine, Coenzyme Q10 and Selenium on Pregnancy and Semen Parameters in Couples With Idiopathic Male Infertility / P. Sharma, G. Sharma, R. Kumar. – Text: electronic // *Urology.* – 2022. – No. 161. – P. 4–11. – DOI: 10.1016/j.urology.2021.10.041.

657. **Sharma S.** Estimation of haemodynamic changes in varicocele testis and results after microsurgical sub-inguinal varicocelelectomy / S. Sharma, R. K. Shimpi. – Text: unmediated // *Urologia.* – 2023. – No. 90. – P. 164–169.

658. Shear wave elastography evaluation of testes in patients with varicocele / H. Erdogan, M. S. Durmaz, S. Arslan [et al.]. – Text: unmediated // *Ultrasound Q.* – 2020. – No. 36. – P. 64–68.

659. Shear wave elastography in varicocele patients:prospective study to investigate correlation with semen parameters and histological findings / A. Fuschi, L. Capone, S. Abuorouq [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Clin Pract.* – 2021. – No. 75. – P. e13699.

660. Sheweita S. Mechanisms of Male Infertility: Role of Antioxidants / S. Sheweita, A. Tilmisany, H. Al-Sawaf. – Text: electronic // *Curr. Drug Metab.* – 2005. – No. 6. – P. 495–501. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

661. **Shin J. I.** Nutcracker phenomenon or nutcracker syndrome? / J. I. Shin, J. S. Lee. – Text: unmediated // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – No. 20.

662. **Shiraishi K.** Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis / K. Shiraishi, H. Takihara, H. Matsuyama. – Text: unmediated // *World J Urol.* – 2010. – No. 28. – P. 359–364.

663. **Shiraishi K.** Generation of 4-hydroxy-2-nonenal modified proteins in testes predicts improvement in spermatogenesis after varicocelectomy / K. Shiraishi, K. Naito. – Text: unmediated // *Fertil Steril* 2006. – No. 86. – P. 233–235.

664. **Shiraishi K.** Nitric oxide produced in the testis is involved in dilatation of the internal spermatic vein that compromises spermatogenesis in infertile men with varicocele / K. Shiraishi, K. Naito. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 2007. – No. 99. – P. 1086–1090.

665. **Shiraishi K.** Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology / K. Shiraishi, H. Matsuyama, H. Takihara. – Text: unmediated // *Int J Urol.* – 2012. – No. 19. – P. 538–550.

666. **Shiraishi K.** Predictive factors for sperm recovery after varicocelectomy in men with bonobstructive azoospermia / K. Shiraishi, S. Oka, H. Matsuyama. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2017. – No. 197. – P. 485–490.

667. Should the current guidelines for the treatment of varicoceles in infertile men be re-evaluated? / S. Yan, M. Shabbir, T. Yap [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Fertil (Camb).* – 2021. – No. 24. – P. 78–92.

668. **Siegel R. L.** Cancer statistics / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal – Text: electronic // *J Clin.* – 2017. – No. 67. – P. 7–30. – DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.

669. Significance of human testicular mast cells and their subtypes in male infertility / K. Yamanaka, M. Fujisawa, H. Tanaka [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Reprod.* – 2000. – No. 15. – P. 1543–1547.

670. Significance of serum inhibin B concentration for evaluating improvement in spermatogenesis after varicocelectomy / M. Fujisawa, M. Dobashi, T. Yamasaki [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Reprod.* – 2001. – No. 16. – P. 1945–1949.

671. Significant alterations of 6-keto prostaglandin F<sub>1a</sub> and NO levels in spermatic vein plexus patients with varicocele / L. Tian, H. Han, H. E. Lei [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia*. – 2018. – No. 50. – P. e12993.

672. **Silber S.** The varicocele argument resurfaces / S. Silber. – Text: unmediated // *J Assist Reprod Genet*. – 2018. – No. 35. – P. 1079–1082.

673. **Silber S. J.** The varicocele dilemma / S. J. Silber. – Text: unmediated // *Hum Reprod Update*. – 2001. – No. 7. – P. 70–77.

674. **Silveri M.** Changing Concepts in Microsurgical Pediatric Varicocelectomy: Is Retroperitoneal Approach Better than Subinguinal One? / M. Silveri, F. Bassani, O. Adorasio. – Text: electronic // *Urol. J.* – 2015. – No. 12. – P. 2032–2035. [Google Scholar] [PubMed].

675. Silymarin protects from varicocele-induced damages in testis and improves sperm quality: evidence for E2f1 involvement / S. M. Moshtaghion, H. Malekinejad, M. Razi, V. Shafie-Irannejad. – Text: unmediated // *Syst Biol Reprod Med*. – 2013. – No. 59. – P. 270–280.

676. Simultaneous microsurgical vasal reconstruction and varicocele ligation: safety profile and outcomes / J. P. Mulhall, S. Stokes, R. Andrawis, J. P. Buch. – Text: unmediated // *Urology*. – 1997. – Vol. 50, No. 3. – P. 438–442.

677. Sneeze and pop: a ruptured varicocele; analysis of literature, guided by a well-documented case-report / D. J. Reesink, P. M. Huisman, J. Wiltink [et al.]. – Text: electronic // *BMC Urol.* – 2019 – Vol. 19, No. 14. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0442-z>.

678. **Song G. J.** Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men / G. J. Song, E. P. Norkus, V. Lewis. – Text: electronic // *Int. J. Androl.* – 2006. – No. 29. – P. 569–575. [Google Scholar] [CrossRef].

679. Sonography of the scrotum / V. S. Dogra, R. H. Gottlieb, M. Oka, D. J. Rubens. – Text: electronic // *Radiology*. – 2003. – No. 227. – P. 18–36. – DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2271001744>.

680. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage / R. J. Aitken, M. A. Baker, B. Nixon. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2015. – No. 17. – P. 633–639.

681. Sperm nuclear DNA fragmentation and mitochondrial activity in men with varicocele / C. G. Blumer, R. M. Fariello, A. E. Restelli [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2008. – No. 90. – P. 1716–1722.

682. Sperm nuclear DNA fragmentation in adolescents with varicocele / R. P. Bertolla, A. P. Cedenho, P. A. Hassun Filho [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2006. – No. 85. – P. 625–628.

683. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin e and selenium supplement on semen quality in infertile men / L. Keskes-Ammar, N. Feki-Chakroun, T. Rebai [et al.]. – Text: electronic // Arch Androl. – 2003. – No. 49. – P. 83–94. [Google Scholar] [CrossRef].

684. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with non-obstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele / K. Inci, M. Hascicek, O. Kara [et al.]. – Text: unmediated // J Urol. – 2009. – No. 182. – P. 1500–1505.

685. Spermatic cord hematoma: case report and literature review / M. G. McKenney, R. Fietsam, J. L. Glover, M. Villalba. – Text: electronic // Am Surg. – 1996. – No. 62. – P. 768–769. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8751773>.

686. Spermatic cord injury associated with blunt trauma / A. Takasu, K. Morita, N. Kaneko [et al.]. – Text: electronic // Am J Emerg Med. – 2005. – No. 23. – P. 806–807. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2005.02.053>.

687. Spermatozoa protein alterations in infertile men with bilateral varicocele / A. Agarwal, R. Sharma, D. Durairajanayagam [et al.]. – Text: unmediated // Asian J Androl. – 2016. – No. 18. – P. 43–53.

688. Spermatozoa with numerical chromosomal abnormalities are more prone to be retained by Annexin V-MACS columns / M. Esbert, A. Godo, S. R. Soares [et al.]. – Text: unmediated // Andrology. – 2017. – No. 5. – P. 807–813.

689. Spontaneous pregnancy rates in Chinese men undergoing microsurgical subinguinal varicocelectomy and possible preoperative factors affecting the outcomes / J. Peng, Z. Zhang, W. Cui [et al.]. – Text: unmediated // Fertil Steril. – 2015. – No. 103. – P. 635–639.

690. Spontaneous rupture of a varicocele / W.N. Chin, M. Cadogan, R. Wan, L. Harrison. – Text: unmediated // West Indian Medical Journal. – 2009. – Vol. 58, No. 5. – P. 488–489.

691. Spontaneous rupture of varicocele testis associated with advanced pancreatic cancer / Y. Matsui, N. Utsunomiya, K. Ichioka [et al.]. – Text: electronic // International Journal of Urology. – 2004. – Vol. 11, No. 12. – P. 1145–1146. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2004.00957.x>.

692. Stent migration after endovascular stenting in patients with nutcracker syndrome / Z. Wu, X. Zheng, Y. He [et al.]. – Text: unmediated // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. – 2016. – No. 4. – P. 193–199.

693. Studies on varicocele III: ultrastructural sperm evaluation and 18, X and Y aneuploidies / B. M. Baccetti, E. Bruni, S. Capitani [et al.]. – Text: unmediated // J Androl. – 2006. – No. 27. – P. 94–101.

694. **Su J. S.** Pathophysiology and treatment options of varicocele: an overview / J.S. Su, N. J. Farber, S. C. Vij. – Text: unmediated // *Andrologia*. – 2021. – No. 53. – P. e13576.

695. **Su L. M.** The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles / L. M. Su, M. Goldstein, P. N. Schlegel. – Text: unmediated // *J Urol*. – 1995. – No. 154. – P. 1752–1755.

696. Subinguinal versus peritesticular diameters of varicocele veins in the supine and standing posture / M. A. Arshad, A. A. Siddiqui, K. U. Rehman. – Text: unmediated // *J Pak Med Assoc*. – 2021. – No. 71. – P. 2766–2769.

697. Surgery of Male Infertility: An Update / G. Franco, L. Misuraca, M. Ciletti [et al.]. – Text: electronic // *Urologia*. – 2014. – No. 81. – P. 154–164. [Google Scholar] [CrossRef].

698. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men / A. C. Kroese, N. M. de Lange, J. Collins, J. L. Evers. – Text: unmediated // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – No. 10. – P. CD000479.

699. Surgery or Embolization for Varicoceles in Subfertile Men / A. C. Kroese, N. M. de Lange, J. Collins, J. L. Evers. – Text: electronic // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2012. – No. 10. – P. 67. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

700. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men: summary of a Cochrane review / A. C. J. Kroese, N. M. de Lange, J. Collins [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 2014. – No. 102. – P. 1553–1555.

701. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men / E. Persad, C. A. O'Loughlin, S. Kaur [et al.]. – Text: unmediated // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2021. – No. 4. – P. CD000479.

702. Surgical Treatment of Varicocele by a Subinguinal Approach Combined with Antegrade Intraoperative Sclerotherapy of Venous Vessels / G. M. Colpi, L. Carmignani, F. Nerva [et al.]. – Text: electronic // *BJU Int*. – 2006. – No. 97. – P. 142–145. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

703. Surgically Confirmed Intra- and Extratesticular Hematoma Clinically Mimicing Epididymo-Orchitis and Radiologically Mimicing Traumatic Torsion / S. Akay, M. Kaygisiz, M. Oztas, M.S. Turgut. – Text: electronic // *Polish J Radiol*. – 2015. – No. 80. – P. 486–489. – DOI: <https://doi.org/10.12659/PJR.895138>.

704. Systematic review of the impact of varicocele grade on response to surgical management / D. Asafu-Adjei, C. Judge, C. M. Deibert [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol*. – 2020. – No. 203. – P. 48–56.

705. **Takahara H.** The Pathophysiology of Varicocele in Male Infertility / H. Takahara, J. Sakatoku, A. T. K. Cockett. – Text: electronic // *Fertil. Steril*. – 1991. – No. 55. – P. 861–868. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

706. **Tanaka T.** IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto. – Text: unmediated // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2014. – No. 6. – P. a016295.

707. **Tawadrous G. A.** Seminal soluble fas relationship with oxidative stress in infertile men with varicocele / G. A. Tawadrous, A. A. Aziz, T. Mostafa. – Text: unmediated // *Urology.* – 2013. – No. 82. – P. 820–823.

708. **Teale T. P.** Case of Hematocele of the spermatic cord / T. P. Teale. – Text: electronic // *Prov Med J Retrospect Med Sci.* – 1843. – No. 6. – P. 347–349. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21380153>.

709. Temporal and geospatial trends in male factor infertility with assisted reproductive technology in the United States from 1999–2010 / A. Y. Odisho, A. K. Nangia, P. P. Katz, J. F. Smith. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2014. – No. 102. – P. 469–475.

710. **Teoli D.** SWOT analysis / D. Teoli, T. Sanvictores, J. An. – StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – Text: unmediated.

711. Testicular asymmetry in healthy adolescent boys / D. Vaganee, F. Daems, W. Aerts [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 2018. – No. 122. – P. 654–666.

712. Testicular biohistochemical alterations following experimental varicocele in rats / M. Razi, R. A. Sadrkhanloo, H. Malekinejad, F. Sarrafzadeh-Rezaei. – Text: unmediated // *Iran J Reprod Med.* – 2012. – No. 10. – P. 209–218.

713. Testicular biopsy histopathology as an indicator of successful restoration of spermatogenesis after varicocelectomy in non-obstructive azoospermia / H. A. Aboutaleb, E. A., Elsharif M. K. Omar, T. M. Abdelbaky. – Text: unmediated // *World J Mens Health.* – 2014. – No. 32. – P. 43–49.

714. Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats / M. Liang, J. Wen, Q. Dong [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia.* – 2015. – No. 47. – P. 1175–1182.

715. Testicular volume measurement: comparison of ultrasonography, orchidometry, and water displacement / H. Sakamoto [et al.]. – Text: electronic // *Urology.* – 2007. – No. 69. – P. 152. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270639>.

716. Testosterone and vitamin E administration up-regulated varicocele-reduced Hsp70-2 protein expression and ameliorated biochemical alterations / N. Khosravanian, M. Razi, F. Farokhi, H. Khosravanian. – Text: unmediated // *J Assist Reprod Genet.* – 2014. – No. 31. – P. 341–354.

717. The ameliorative effect of monotropein, astragaloside, and spiraeoside on oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial signaling pathway

in varicocele rats / K. K. Karna, B. R. Choi, J. H. You [et al.]. – Text: unmediated // *BMC Complement Altern Med.* – 2019. – No. 19. – P. 333.

718. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele / Y. Sakamoto, T. Ishikawa, Y. Kondo [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 2008. – No. 101. – P. 1547–1552.

719. The association between body mass index and varicocele: A meta-analysis / G. Xiao-Bin, W. Fang-Lei, X. Hui [et al.]. – Text: unmediated // *Int Braz J Urol.* – 2021. – No. 47. – P. 8–19.

720. The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male infertility: a systematic review and meta-analysis / P. Birowo, W. Tendi, I. S. Widyahening [et al.]. – Text: unmediated // *Heliyon.* – 2020. – No. 6. – P. e05439

721. The effect of antioxidant supplementation on operated or non-operated varicocele-associated infertility: a systematic review and meta-analysis / N. Pyrgidis, I. Sokolakis, V. Palapelas [et al.]. – Text: unmediated // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – No. 10. – P. 106.

722. The effect of antioxidants on male factor infertility: The Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial / A. Z. Steiner, K. R. Hansen, K. T. Barnhart [et al.]. – Text: electronic // *Fertil. Steril.* – 2020. – No. 113. – P. 552–560. [Google Scholar] [CrossRef].

723. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele / S. Cayan, A. Kadioglu, I. Orhan [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 1999. – No. 84. – P. 1046–1049.

724. The effect of microsurgical varicocelectomy on Varicocele and retrograde adrenal metabolites flow. An experimental study on rats / F. S. Camoglio, N. Zampieri, M. Corroppo [et al.]. – Text: unmediated // *Urol Int.* – 2004. – No. 73. – P. 337–442.

725. The effect of prior varicocelectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study / B. Haydardedeoglu, T. Turunc, E. B. Kilicdag [et al.]. – Text: unmediated // *Urology.* – 2010. – No. 75. – P. 83–86.

726. The effect of seminal leukocytes on semen quality in subfertile males with and without varicocele / I. Tortolero, J. M. Duarte Ojeda, Casamayor M. Pamplona [et al.]. – Text: electronic // *Arch Esp Urol.* – 2004. – No. 57. – P. 921–928. [Article in Spanish].

727. The effect of subclinical varicocele on pregnancy rates and semen parameters: a systematic review and meta-analysis / T. P. Kohn, S. J. Ohlander, J. S. Jacob [et al.]. – Text: unmediated // *Curr Urol Rep.* – 2018. – No. 19. – P. 53.

728. The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials / G. Fallara, P. Capogrosso, E. Pozzi [et al.]. – Text: electronic // *Eur Urol Focus*. – 2023. – Vol. 9 (1). – P. 154–161. – DOI: 10.1016/j.euf.2022.08.014.

729. The effect of varicocelectomy on the relationship of oxidative stress in peripheral and internal spermatic vein with semen parameters / R. Altintas, C. Ediz, H. Celik [et al.]. – Text: unmediated // *Andrology*. – 2016. – No. 4. – P. 442–446.

730. The effect of vascular endothelial growth factor on spermatogenesis and apoptosis in experimentally varicocele-induced adolescent rats / M. Tek, S. Cayan, N. Yilmaz [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 2009. – No. 91. – P. 2247–2252.

731. The effect of Vitamin E & Vitamin B on sperm function in rat varicocele model / H. Hassani-Bafrani, M. Tavalae, M. Arbabian [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia*. – 2019. – No. 51. – P. e13429.

732. The effects of varicocelectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis / P. Birowo, J. Rahendra Wijaya, W. Atmoko, N. Rasyid. – Text: unmediated // *Basic Clin Androl*. – 2020. – No. 30. – P. 15

733. The Evolving Landscape of Male Varicocele Pathophysiology in the Era of Multi-Omics: A Narrative Review of the Current Literature / C. Munoz-Lopez, A. Wong, K. Lewis [et al.]. – Text: electronic // *Biology (Basel)*. – 2024. – No. (2). – P. 80. – DOI: 10.3390/biology13020080.

734. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: scrotal ultrasound reference ranges and associations with clinical, seminal, and biochemical characteristics / F. Lotti, F. Frizza, G. Balercia [et al.]. – Text: unmediated // *Andrology*. – 2021. – No. 9. – P. 559–676.

735. The expression and distribution of deoxyribonucleic acid repair and apoptosis markers in testicular germ cells of infertile varicocele patients resembles that of old fertile men / M. M. El-Domyati, A. B. Al-Din, M. T. Barakat [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril*. – 2010. – No. 93. – P. 795–801.

736. The human microcirculation: regulation of flow and beyond / D.D. Guterman, D. S. Chabowski, A. O. Kadlec [et al.]. – Text: unmediated // *Circ Res*. – 2016. – No. 118. – P. 157–172.

737. The impact of coexisting sperm DNA fragmentation and seminal oxidative stress on the outcome of varicocelectomy in infertile patients: a prospective controlled study / S. A. Abdelbaki, J. H. Sabry, A. M Al-Adl., H. H. Sabry. – Text: unmediated // *Arab J Urol*. – 2017. – No. 15. – P. 131–139.

738. The impact of ipsilateral testicular atrophy on semen quality and sperm DNA fragmentation response to varicocele repair / P. K. Kavoussi, N. Abdullah,

M. S. Gilkey [et al.]. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2021. – No. 23. – P. 146–149.

739. The impact of oxidative stress on testicular function and the role of antioxidants in improving it: A review / N. Asadi, M. Bahmani, A. Kheradmand, M. Rafeian-Kopaei. – Text: electronic // *J. Clin. Diagn. Res. JCDR.* – 2017. – No. 11. – P. IE01–IE05. [Google Scholar] [CrossRef].

740. The impact of varicocelectomy on sperm parameters: a meta-analysis / I. Schauer, S. Madersbacher, R. Jost [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2012. – No. 187. – P. 1540–1547.

741. The Importance of Folate, Zinc and Antioxidants in the Pathogenesis and Prevention of Subfertility / I. M. W. Ebisch, C. M. G. Thomas, W. H. M. Peters [et al.]. – Text: electronic // *Hum. Reprod. Updat.* – 2007. – No. 13. – P. 163–174. [Google Scholar] [CrossRef].

742. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography / R. B. Meacham, R. R. Townsend, D. Rademacher, J. A. Drose. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1994. – No. 151. – P. 1535–1538.

743. The influence of clinical and subclinical varicocele on testicular volume / A. Zini, M. Buckspan, D. Berardinucci, K. Jarvi. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 1997. – No. 68. – P. 671–674.

744. The Influence of Left Renal Vein Entrapment on Outcome after Surgical Varicocele Repair: A Color Doppler Sonographic Demonstration / L. Pallwein, G. Pinggera, A. H. Schuster [et al.]. – Text: electronic // *J. Ultrasound Med.* – 2004, 23. – P. 595–601. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

745. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics, – Text: electronic // *International Journal of Gynecology & Obstetrics* / S. Said, A. Aribarg, P. Virutamsen [et al.]. – 1993. – Vol. 40, No. 3. – P. 274–274. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90883-X](https://doi.org/10.1016/0020-7292(93)90883-X).

746. The inter-relationship of platelets with interleukin-1 $\beta$ -mediated inflammation in humans / R. N. Tunjungputri, Y. Li, P. G. de Groot [et al.]. – Text: unmediated // *Thromb Haemost.* – 2018. – No. 118. – P. 2112–2125.

747. The investigation of correlation between semen analysis parameters and intraparenchymal testicular spectral Doppler indices in patients with clinical varicocele / I. Semiz, O. Tokgöz, H. Tokgoz [et al.]. – Text: unmediated // *Ultrasound Q.* – 2014. – No. 30. – P. 33–40.

748. The left renal entrapment syndrome: diagnosis and treatment / H. Zhang, M. Li, W. Jin [et al.]. – Text: unmediated // *Ann Vasc Surg.* – 2007. – No. 21. – P. 198–203.

749. The Micronutrient Supplements, Zinc Sulphate and Folic Acid, Did Not Ameliorate Sperm Functional Parameters in Oligoasthenoteratozoospermic Men / M. Raigani, B. Yaghmaei, N. Amirjannti [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia*. – 2014. – No. 46. – P. 956–962. [Google Scholar] [CrossRef].

750. The nutcracker syndrome / S. Venkatachalam, K. Bumpus, S. R. Kapadia [et al.]. – Text: unmediated // *Ann Vasc Surg*. – 2011. – No. 25. – P. 1154–1164.

751. The nutcracker syndrome: the usefulness of different MRI sequences for diagnosis and follow-up / A. Er, N. Uzunlulu, T. Guzelbey [et al.]. – Text: unmediated // *Clin Imaging*. – 2019. – No. 55. – P. 144–147.

752. The physical characteristics of young males with varicocele / D. P. Delaney, M. C. Carr, T. F. Kolon [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int*. – 2004. – No. 94. – P. 624–626.

753. The predictive value of the platelet volume parameters in evaluation of varicocelectomy outcome in infertile patients / M. A. Ghanem, E. A. Adawi, N. A. Hakami [et al.]. – Text: unmediated // *Andrologia*. – 2020. – No. 52. – P. e13574.

754. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents / E. Akbay, S. Cayan, E. Doruk [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int*. – 2000. – No. 86. – P. 490–493.

755. The prevalence of Y chromosome microdeletions in Iranian infertile men with azoospermia and severe oligospermia / F. Asadi, M. A. S. Gilani, A. Ghaehri [et al.]. – Text: electronic // *Cell J*. – 2017. – No. 19. – P. 27. [Google Scholar].

756. The relationship between endothelial nitric oxide synthase Gene (NOS3) polymorphisms, NOS3 expression, and varicocele / C. Y. Kahraman, S. Tasmemir, I. Sahin [et al.]. – Text: unmediated // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2016. – No. 20. – P. 191–196.

757. The relationship between inflammation and mean platelet volume in varicocele pathophysiology / Z. Demirer, I. Karademir, A. U. Uslu [et al.]. – Text: electronic // *Rev Int Androl*. – 2017. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.androl.2017.06.005>.

758. The role of renal autotransplantation in treatment of nutcracker syndrome / M. Salehipour, A. Rasekhi, M. Shirazi [et al.]. – Text: unmediated // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. – 2010. – No. 21. – P. 237–241.

759. The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicocelectomy / B. Bozhedomov, M. Alexandrova, M. Nikolaeva [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia*. – 2014. – No. 2(6). – P. 847–855. – DOI: [10.1111/j.2047-2927.2014.00254](https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00254).

760. The role of varicocele sclerotherapy in men with severe oligo-asthenoteratozoospermia / M. A. Ghanem, M. A. Safan, A. A. Ghanem, G. R. Dohle. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2011. – No. 13. – P. 867–871.

761. The significance of microsurgical varicocelectomy in the treatment of subclinical varicocele / J. T. Seo, K. T. Kim, M. H. Moon, W. T. Kim. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2010. – No. 93. – P. 1907–1910.

762. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis / F. Boitrelle, R. Shah, R. Saleh [et al.]. – Text: electronic // *Life.* – 2021. – No. 11. – P. 1368. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

763. The systematic use of intraoperative vascular Doppler ultrasound during microsurgical subinguinal varicocelectomy improves precise identification and preservation of testicular blood supply / M. Cocuzza, R. Pagani, R. Coelho [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2010. – No. 93. – P. 2396–2399.

764. The testicular biopsy and spermatogenesis disturbance of infertile patients with bilateral varicocele / Ch. Tchovelidze, M. Sibony, P. Callard [et al.]. – Text: electronic // *Arkh Patol.* – 2004. – Vol. 66 (2). – P. 40–45. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154383>.

765. The use of scrotal ultrasound in the evaluation of varicoceles: a survey study of reproductive specialists / J. C. Gondokusumo, M. Butaney, A. Balasubramanian [et al.]. – Text: unmediated // *Can Urol Assoc J.* – 2020. – No. 14. – P. E358–E362.

766. The usefulness of elastography in the evaluation and management of adult men with varicocele: a systematic review / J. O. Bello, K. H., Bhatti N. Gherabi [et al.]. – Text: unmediated // *Arab J Urol.* – 2021. – No. 19. – P. 255–263.

767. **Thomas M. R.** The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost* / M. R. Thomas, R. F. Storey. – 2015. – No. 114. – P. 449–458.

768. Time for improvement in semen parameters after varicocelectomy / A. Al Bakri, K. Lo, E. Grober [et al.]. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2012. – No. 187. – P. 227–231.

769. Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility / G. L. Machen [et al.]. – Text: electronic // *Andrologia.* – 2020. – No. 52. – P. e13500. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31840291>.

770. **Tiseo B.C.** Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men / B. C. Tiseo, S. C. Esteves, M. S. Cocuzza. – Text: unmediated // *Asian J Androl.* – 2016. – No. 18. – P. 239.

771. **Tóbon-Velasco J. C.** Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF- $\kappa$ B pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress / J.C. Tóbon-Velasco,

E. Cuevas, M. A. Torres-Ramos. – Text: unmediated // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2014. – No. 13. – P. 1615–1626.

772. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system / A. Hamilton, M. Cissen, M. Brandes [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Reprod*. – 2015. – No. 30. – P. 1110–1121.

773. Traumatic organized hematoma of the spermatic cord / S. Kumar, M. S. Rao, S. K. Sharma [et al.]. – Text: electronic // *J Urol*. – 1981. – No. 126. – P. 275–276. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7265381>.

774. Treatment of nutcracker syndrome with open and endovascular interventions / Y. Erben, P. Gloviczki, M. [Kalra et al.]. – Text: unmediated // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2015. – No. 3. – P. 389–396.

775. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. A. Locke [et al.]. – Text: electronic // *J Pediatr Urol*. – 2017. – No. 13. – P. 437. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851509>.

776. 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 / M. S. Silay, L. Hoen, J. Quadackaers [et al.]. – Text: electronic // *Eur. Urol*. – 2019. – No. 75. – P. 448–461. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

777. Treatment of varicocele in subfertile men: the Cochrane review – a contrary opinion / V. Ficarra, M. A. Cerruto, G. Liguori [et al.]. – Text: unmediated // *Eur Urol*. – 2006. – No. 49. – P. 258–263.

778. Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy / M. R. Abdulmaaboud, A. A. Shokeir, Y. Farage [et al.]. – Text: unmediated // *Urology*. – 1998. – Vol. 52, No. 2. – P. 294–300.

779. **Tremellen K.** Oxidative Stress and Male Infertility—A Clinical Perspective / K. Tremellen. – Text: electronic // *Hum. Reprod. Updat*. – 2008. – No. 14. – P. 243–258. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

780. **Tsampoukas G.** Bilateral disease and intratesticular haemodynamics as markers of dyspermia in patients with subclinical varicocele: a prospective study / G. Tsampoukas, A. Dellis, A. Papatsoris. – Text: unmediated // *Arab J Urol*. – 2019. – No. 17. – P. 298–304.

781. **Turgut H.** The effect of varicoectomy on the pregnancy rate in patients with severe oligospermia / H. Turgut. – Text: unmediated // *Niger J Clin Pract*. – 2020. – No. 23. – P. 1744–1747.

782. **Turner T. T.** Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction / T. T. Turner, J. J. Lysiak. – Text: unmediated // *J Androl.* – 2008. – No. 29. – P. 488–498.

783. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function / A. Garolla, M. Torino, P. Miola [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Reprod.* – 2015. – No. 30. – P. 1006–1013.

784. Two Case Reports of Varicocele Rupture during Sexual Intercourse and Review of the Literature / C. Arif, K. Kotoulas, C. Georgellis [et al.]. – Text: electronic // *Case Rep Urol.* – 2018. – No. 2018. – P. 4068174. – DOI: 10.1155/2018/4068174.

785. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading / S. Freeman, M. Bertolotto, J. Richenberg [et al.]. – Text: unmediated // *Eur Radiol.* – 2020. – No. 30. – P. 11–25.

786. Ultrasound evaluation of varicoceles: systematic literature review and rationale of the ESUR-SPIWG Guidelines and Recommendations / M. Bertolotto, S. Freeman, J. Richenberg [et al.]. – Text: unmediated // *J Ultrasound.* – 2020. – No. 23. – P. 487–507.

787. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health / F. Lotti [et al.]. – Text: unmediated // *Hum Reprod Update.* – 2015. – No. 21. – P. 56.

788. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis / E. W. Kirby, L. E. Wiener, S. Rajanahally [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2016. – No. 106. – P. 1338–1343.

789. Use of subinguinal incision for microsurgical testicular biopsy during varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia / M. Cocuzza, R. Pagani, R. I. Lopes [et al.]. – Text: unmediated // *Fertil Steril.* – 2009. – No. 91. – P. 925–928.

790. Using Data Mining to Assist in Predicting Reproductive Outcomes Following Varicocele Embolization / A. P. Sousa, J. Santos-Pereira, M. J. Freire [et al.]. – Text: electronic // *J. Clin. Med.* – 2021. – No. 10. – P. 3503. [Google Scholar] [CrossRef].

791. **Vandana G.** Hematocele of the spermatic cord – A case report / G. Vandana, D. Maruti. – Text: electronic // *Apollo Med.* – 2016. – No. 13. – P. 185–186. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apme.2015.08.003>.

792. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair / A. Baazeem, E. Belzile, A Ciampi [et al.]. – Text: unmediated // *Eur Urol.* – 2011. – No. 60. – P. 796–808.

793. Varicocele and male infertility / C. F. Jensen, P. Østergren, J. M. Dupree [et al.]. – Text: unmediated // *Nat Rev Urol.* – 2017. – No. 14. – P. 523–533.

794. Varicocele and male infertility in Northeast China: Y chromosome microdeletion as an underlying cause / R. L. Dai, Y. Hou, F. B. Li [et al.]. – Text: unmediated // *Genet Mol Res.* – 2015. – No. 14. – P. 6583–6590.

795. Varicocele and semen quality: A retrospective case – control study of 4230 patients from a single centre / F. Pallotti, D. Paoli, T. Carlini [et al.]. – Text: electronic // *J. Endocrinol. Investig.* – 2017. – No. 41. – P. 185–192. [Google Scholar] [CrossRef].

796. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair / C. Tanrikut, M. Goldstein, J. S. Rosoff [et al.]. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 2011. – No. 108. – P. 1480–1484.

797. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries / J. Damsgaard, U. N. Joensen, E. Carlsen [et al.]. – Text: unmediated // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 70(6). – P. 1019–1029.

798. Varicocele negatively affects sperm mitochondrial respiration / A. Ferramosca, D. Albani, L. Coppola, V. Zara. – Text: unmediated // *Urology.* – 2015. – No. 86. – P. 735–739.

799. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure / E. D. Kim, B. B. Leibman, D. M. Grinblat, L. I. Lipshultz. – Text: unmediated // *J Urol.* – 1999. – No. 162. – P. 737–740.

800. Varicocele repair improves testicular histology in men with nonobstructive azoospermia / M. Ustuner, H. Yilmaz, U. Yavuz [et al.]. – Text: unmediated // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 709452.

801. Varicocele rupture due to sexual intercourse / Y. Nishiyama, A. Nagai, Y. Nasu [et al.]. – Text: electronic // *International Journal of Urology.* – 2005. – Vol. 12, No. 6. – P. 585–587. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01096.x>.

802. Varicocele sclerotherapy improves serum inhibin B levels and seminal parameters / C. Di Bisceglie, A. Bertagna, M. Baldi [et al.]. – Text: unmediated // *Int J Androl.* – 2007. – No. 30. – P. 531–536.

803. Varicocele surgery or embolization: which is better? / D. Cassidy, K. Jarvi, E. Grober, K. Lo. – Text: unmediated // *Can Urol Assoc J.* – 2012. – No. 6. – P. 266–268.

804. Varicocele Surgery, New Evidence / A. C. J. Kroese, N. M. D. Lange, J. A. Collins, J. L. H. Evers. – Text: electronic // Hum. Reprod. Update. – 2013. – No. 19. – P. 317. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

805. Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system / Y. Gat, Z. Zukerman, J. Chakraborty, M. Gornish. – Text: unmediated // Hum Reprod. – 2005. – No. 20. – P. 2614–2619.

806. Varicocele: to treat or not to treat? / A. Franco, F., Proietti V. Palombi [et al.]. – Text: unmediated // J Clin Med. – 202. – No. 12. – P. 4062.

807. Varicocele: To Treat or Not to Treat? / A. Franco, F. Proietti, V. Palombi [et al.]. – Text: electronic // J. Clin. Med. – 2023. – No. 12. – P. 4062. – DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12124062>

808. Varicocelectomy for infertile couples with advanced paternal age / A. Zini, J. Boman, K. Jarvi, A. Baazeem. – Text: unmediated // Urology. – 2008. – No. 72. – P. 109–113.

809. Varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia: is it beneficial? / T. Youssef, E. Abd-Elaal, G. Gaballah [et al.]. – Text: unmediated // Int J Surg. – 2009. – No. 7. – P. 356–360.

810. Varicocelectomy may improve results for sperm retrieval and pregnancy rate in non-obstructive azoospermic men / H. Sajadi, J. Hosseini, F. Farrahi [et al.]. – Text: unmediated // Int J Fertil Steril. – 2019. – No. 12. – P. 303–305.

811. Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele / T. Mostafa, T. H. Anis, A. El-Nashar [et al.]. – Text: unmediated // Int J Androl. – 2001. – No. 24. – P. 261–265.

812. Varicocelectomy with primary gubernaculum veins closure: a randomised clinical trial / F. Allameh, A. Hasanzadeh Haddad, A. Abedi [et al.]. – Text: electronic // Andrologia. – 2018. – DOI: 10.1111/and.12991.

813. Varicocele-induced testicular dysfunction may be associated with disruption of blood-testis barrier / I. T. Koksall, Y. Ishak, M. Usta [et al.]. – Text: unmediated // Arch Androl. – 2007. – No. 53. – P. 43–48.

814. Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation / Y. Fang, Y. Su, J. Xu [et al.]. – Text: electronic // Front. Immunol. – 2021. – No. 12. – P. 3542. [Google Scholar] [CrossRef].

815. Varicoceles in men with non-obstructive azoospermia: the dilemma to operate or not / A. Kaltsas, E. Markou, A. Zachariou [et al.]. – Text: unmediated // Front Reprod Health. – 2022. – No. 4. – P. 811487.

816. **Verma N.** Advanced glycation end products (AGE) potentially induce autophagy through activation of RAF protein kinase and nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) /

N. Verma, S. K. Manna. – Text: unmediated // *J Biol Chem.* – 2016. – No. 291. – P. 1481–1491.

817. **Vivas-Acevedo G.** Varicocele decreases epididymal neutral  $\alpha$ -glucosidase and is associated with alteration of nuclear DNA and plasma membrane in spermatozoa / G. Vivas-Acevedo, R. Lozano-Hernández, M. I. Camejo. – Text: unmediated // *BJU Int.* – 2014. – No. 113. – P. 642–649.

818. **Wagner H.** Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature / H. Wagner, J. W. Cheng, E. Y. Ko. – Text: electronic // *Arab. J. Urol.* – 2018. – No. 16. – P. 35–43. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

819. **Walczak-Jedrzejowska R.** The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility / R. Walczak-Jedrzejowska, J. K. Wolski, J. Slowikowska-Hilczek. – Text: electronic // *Cent. Eur. J. Urol.* – 2013. – No. 66. – P. 60–67. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

820. **Wang Y. X.** Sperm exposure during menses is a risk factor for developing antisperm antibody (ASA) in female / Y. X. Wang, W. J. Zhu, H. Jiang. – Text: unmediated // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. – No. 288. – P. 1145–1148.

821. **Wang H.** Microsurgery Versus Laparoscopic Surgery for Varicocele: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials / H. Wang, Z. G. Ji. – Text: electronic // *J. Investig. Surg.* – 2020. – No. 33. – P. 40–48. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

822. Wang L, Zheng L, Jiang H, Jiang T. Does Sperm DNA Fragmentation Index Continuously Decrease Over Time After Varicocelectomy in Varicocele-Induced Infertility? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health.* 2024 Sep-Oct;18(5):15579883241285670. doi: 10.1177/15579883241285670.

823. **Wang L. Y.** Research advances in inflammation and oxidative stress in varicocele-induced male infertility: a narrative review/ L. Y.Wang, L. Zheng, T. Jiang// *Asian Journal of Andrology.* – 2025 Mar 1; 27 (2): 177–184. doi: 10.4103/aja202488.

824. **Weedin J. W.** Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis / J. W. Weedin, M. Khera, L. I. Lipshultz. – Text: unmediated // *J Urol.* – 2010. – No. 183. – P. 2309–2315.

825. **Wessells K. R.** Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting / K. R. Wessells, K. H. Brown. – Text: electronic // *PLoS ONE.* – 2012. – No. 7. – P. e50568. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].

826. Which is more generalizable, powerful and interpretable in meta-analyses, mean difference or standardized mean difference? / N. Takeshima, T. Sozu,

A. Tajika [et al.]. – Text: unmediated // BMC Med Res Methodol. – 2014. – No. 14. – P. 30.

827. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. – Geneva: World Health Organization, 2021. – Text: unmediated.

828. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. – New York: Cambridge University Press, 2010. – Text: unmediated.

829. WHO, Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – Text: unmediated.

830. WHO, The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. – Text: unmediated // Fertil Steril. – 1992. – No. 57. – P. 1289–1293.

831. WHO. 1 in 6 People Globally Affected by Infertility: WHO. – Text: electronic. – URL: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>.

832. **Willott G. M.** Frequency of azoospermia / G. M. Willott. – Text: unmediated // Forensic Sci Int. – 1982. – No. 20. – P. 9–10.

833. **Wischmann T. H.** Sexual disorders in infertile couples / T. H. Wischmann. – Text: unmediated // J Sex Med. – 2010. – No. 7. – P. 1868–1876.

834. **Witt M. A.** Varicocele: a progressive or static lesion? / M. A. Witt, L. I. Lipshultz. – Text: unmediated // Urology. – 1993. – No. 42. – P. 541–543.

835. **Xiao W.** Metabolic responses to reductive stress / W. Xiao, J. Loscalzo. – Text: unmediated // Antioxid Redox Signal. – 2020. – No. 32. – P. 1330–1347.

836. **Xu X. R.** Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents / X. R. Xu, G. M. Yousef, H. Ni. – Text: unmediated // Blood. – 2018. – No. 131. – P. 1777–1789.

837. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes / J. J. Nork, J. H. Berger, D. S. Crain, M. S. Christman. – Text: unmediated // Fertil Steril. – 2014. – No. 102. – P. 381–387.

838. **Zago M. P.** The antioxidant properties of zinc: Interactions with iron and antioxidants / M. P. Zago, P. I. Oteiza. – Text: electronic // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – No. 31. – P. 266–274. [Google Scholar] [CrossRef].

839. Zinc homeostasis-regulating proteins: New drug targets for triggering cell fate / F. Chimienti, M. Aouffen, A. Favier, M. Seve. – Text: electronic // Curr. Drug Targets. – 2003. – No. 4. – P. 323–338. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

840. Zinc-Regulating Proteins, ZnT-1, and Metallothionein I/II Are Present in Different Cell Populations in the Mouse Testis / V. Elgazar, V. Razanov, M. Stoltenberg [et al.]. – Text: electronic // J. Histochem. Cytochem. – 200. – No. 53. – P. 905–912. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version].

841. **Zini A.** Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? / A. Zini, G. Dohle. – Text: unmediated // Fertil Steril. – 2011. – No. 96. – P. 1283–1287.

842. **Zohdy W.** Impact of varicocelectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility / W. Zohdy, S. Ghazi, M. Arafa. – Text: unmediated // J Sex Med. – 2011. – No. 8. – P. 885–893.

843. **Zorgniotti A. W.** Studies in temperature, human semen quality, and varicocele / A. W. Zorgniotti, J. Macleod. – Text: unmediated // Fertil Steril. – 1973. – No. 24. – P. 854–863.

Научное издание

**Кадыров** Зиёратшо Абдуллоевич  
**Степанов** Владимир Сергеевич  
**Фаниев** Михаил Владимирович  
**Пиров** Точидин Абдуллоевич  
**Мысков** Константин Михайлович  
**Папсуев** Вадим Витальевич  
**Данилов** Александр Олегович  
**Чакирян** Микаэль Ашотович  
**Алексеев** Артем Александрович

## Варикоцеле и мужское бесплодие

Монография

Редактор Л. Ю. Киреева  
Корректор Л. Ю. Киреева  
Верстка Ю. Н. Сафонкина

Издательство «Наукоемкие технологии»  
ООО «Корпорация «Интел Групп»  
<https://publishing.intelgr.com>  
E-mail: [publishing@intelgr.com](mailto:publishing@intelgr.com)  
Тел.: +7 (812) 945-50-63  
Интернет-магазин издательства  
<https://shop.intelgr.com/>

Подписано в печать 24.02.2026.  
Формат 60×84/16  
Объем 15,75 п.л.  
Тираж 100 экз.

ISBN 978-5-00271-079-9



9 785002 710799 >