Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерство охорони здоров’я України

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**Наконечний Йосиф Андрійович**

УДК: 616Л47.22-007.64-06:616.699J-89-036-037 ДИСЕРТАЦІЯ

Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному
лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування

222 - медицина
22 - охорона здоров’я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,

результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

***//7 г /***

1 їа ко 11 е чин й Й.А.

Науковий керівник: Воробець Дмитро Зіновійович, професор, доктор медичних наук, професор кафедри урології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

Львів - 2020

**ЗМІСТ**

[ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 24](#bookmark5)

[ВСТУП 26](#bookmark6)

РОЗДІЛ 1 ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ НЕПЛІДДЯ У ЧОЛОВІКІВ З

ВАРИКОЦЕЛЕ (Огляд літератури) 33

1. Соноеластографія у хворих на варикоцеле 33
2. Патофізіологічні механізми тестикулярної дисфункції при

варикоцеле 35

1. Біохімічні аспекти патофізіології варикоцеле 38
2. Імунологічні чинники непліддя при лівобічному варикоцеле 44 РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ І МЕТОДИ

[ДОСЛІДЖЕННЯ 53](#bookmark14)

1. Загальна характеристика хворих 53
2. Методи дослідження і лікування 56
3. Ультразвукове дослідження з допплерографією та

еластографією 56

1. Аналіз еякуляту 58
2. Біохімічні дослідження 59
3. Імунологічні дослідження 62
4. Статистичний аналіз 62

РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ ТА

ФУНКЦІЇ ЯЄЧОК У КОНТЕКСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЛІВОБІЧНОГО ВАРИКОЦЕЛЕ ІІ-ІІІ СТУПЕНІВ 65

1. Аналіз визначальних соноеластографічних параметрів 65
2. Інтерпретація провідних показників спермограми 73

Висновки до розділу 3 78

РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У

БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИНАХ У КОНТЕКСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЛІВОБІЧНОГО ВАРИКОЦЕЛЕ ІІ-ІІІ СТУПЕНІВ 79

1. Характеристика параметрів про-/антиоксидантної, L-

аргінін/NO та іон-транспортувальної систем 79

1. Дослідження рівні цитокінів, популяцій та субпопуляцій

лімфоцитів 93

Висновки до розділу 4 105

РОЗДІЛ 5 КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ ’ЯЗКИ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ

МАРКЕРІВ ФЕРТИЛЬНОГО ПОТЕНЦІАЛУ У ЧОЛОВІКІВ З ЛІВОБІЧНИМ ВАРИКОЦЕЛЕ ІІ-ІІІ СТУПЕНІВ 107

1. Кореляції поміж показників діагностичних методик 107
2. Перехресні кореляції між діагностичними критеріями 114

Висновки до розділу 5 130

[АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 132](#bookmark21)

[ВИСНОВКИ 164](#bookmark22)

[ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 166](#bookmark23)

[СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 168](#bookmark24)

Додаток А 196

Додаток Б 198

Додаток В 206

Додаток Г 208

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

активні форми кисню перекисне окиснення ліпідів альфа-глюкозидаза, alpha glucosidase аргіназа, аrginase





































































площа під кривою ROC-аналізу, area under curve лимонна кислота, citric acid каталаза, catalase

іон-транспортувальна система кальцій, магнієвої

аденозинтрифосфатази, Ca2+,Mg2+-АТФаза плазматичної

мембрани сперматозоїдів

кластер диференціації, cluster of differentation

Т-лімфоцити

Т-лімфоцити хелпери

T-лімфоцити цитотоксичні

B-лімфоцити

NK/K-клітини, натуральні кілери/кілери Т-лімфоцити регуляторні Т-лімфоцити хелпери не активовані

Т-лімфоцити, які експресують пізній активаційний маркер популяція клітин без Т-лімфоцитів, які експресують пізній активаційний маркер, імовірно B-лімфоцити конститутивна синтаза оксиду азоту, Ca2+-залежна NO- синтаза, Ca2+-dependent constitutive nitric oxide synthase індуцибельна синтаза оксиду азоту, Ca2+-незалежна NO- синтаза, Ca2+-independent inducible nitric oxide synthase тривалість венозного рефлюксу (ретроградного кровоплину) у варикозно-розширених венах лівого сім’яного канатика під час проби Valsalva у вертикальному положенні

еластографія правого, лівого яєчка фруктоза, fructose

глутатіонпероксидаза, glutathione peroxidase глутатіонредуктаза, glutathione reductase глутатіон відновлений

глутатіон S-трансфераза, glutathione S-transferase інтерлейкін

інтерферон-Y, interferon-Y

нижній квартиль, 25-й процентиль

відношення правдоподібності позитивного результату

тесту

відношення правдоподібності негативного результату тесту

відсоток живих сперматозоїдівмалоновий діальдегід, malondialdehyde медіана

відсоток прогресивно рухливих сперматозоїдів (a+b) нікотинаміддинуклеотид фосфат окиснений іон-транспортувальна система натрій, калієвої аденозинтрифосфатази, №+Д+-АТФаза плазматичної мембрани сперматозоїдів























































відсоток сперматозоїдів з нормальною морфологією монооксид азоту, nitric oxide точка або поріг відсікання, optimal cut-off value абсолютна кількість сперматозоїдів в еякуляті прогностична цінність позитивного результату тесту, predictive value positive

прогностична цінність негативного результату тесту,

predictive value negative

коефіцієнт кореляції Спірмена

індекс резистентності

дослідження в сперматозоїдах

чутливість, sensitivity

супероксиддисмутаза, superoxide dismutase дослідження в сім’яній рідині специфічність, specificity

дослідження в сироватці крові з внутрішньої сім’яної вени

загальна антиокиснювальна здатність,

total antioxidant capacity

трансформуючий фактор росту рі,

transforming growth factor рі

фактор некрозу пухлини a, tumor necrosis factor а

U критерій Mann-Whitney U test

верхній квартиль, 75-й процентиль

діаметр варикозно-розширених вен лівого сім’яного

канатика (гроноподібного сплетення) у стані спокою у

горизонтальному положенні на спині з піднятим головним

кінцем на 150

діаметр варикозно-розширених вен лівого сім’яного канатика (гроноподібного сплетення) під час виконання проби Valsalva у вертикальному положенні швидкість венозного рефлюксу (ретроградного кровоплину) у варикозно-розширених венах лівого сім’яного канатика під час проби Valsalva у вертикальному положенні,

velocity retrograde flow during the Valsalva maneuver об’єм еякуляту об’єм яєчка

Z критерій Wilcoxon test (paired samples)

**ВСТУП**

**Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Безпліддя у чоловіків слід визначити як синдром, який є результатом багатьох природжених та набутих захворювань. Серед останніх важливе значення відіграє варикоцеле [210]. У загальній популяції варикоцеле зустрічається у 10­15% чоловіків, з яких до 40% мають первинне та до 80% - вторинне безпліддя [108, 256, 298]. Поряд з цим, патоспермія при варикоцеле не завжди супроводжується непліддям [271]. Незважаючи на велику кількість якісних багатоцентрових контрольованих рандомізованих досліджень [83, 109, 194], проблема безпліддя при варикоцеле і сьогодні залишається суперечливою та неоднозначною. Усі відомі хірургічні методи корекції варикоцеле спрямовані на покращення фертильного потенціалу [69, 157, 174, 194]. Однак, впродовж останніх десятирічь доцільність виконання варикоцелектомії є предметом постійних дискусій [69, 96, 106, 270].

Серед клінічних симптомів варикоцеле виділяють підвищену температуру яєчок, гіпоксію, порушення внутрішньотестикулярного кровоплину через застій і гіпертензію у дилятованих венах сім’яного канатика [215, 256]. Венозний застій супроводжується вираженим оксидативним стресом, тобто різким підвищенням концентрації активних форм кисню (АФК), які руйнують структурні складові сперматозоїдів білкової, глікопротеїнової та нуклеотидної природи [192, 258]. У нормі продукція АФК контролюється балансом між про- та антиоксидантними речовинами, які мають як не-, так і ензимну природу. Саме дисбаланс між про- і антиоксидантами у сім’яній рідині хворих на варикоцеле відіграє провідну роль у розвитку непліддя навіть при нормоспермії [139, 243]. Руйнуючи сперматозоїди, оксидативний стрес призводить до контакту вивільнених спермальних антигенів з імунокомпетентними клітинами [215, 256, 270]. Це відбувається також вніслідок застою крові у варикозно-розширених венах сім’яного канатика, бо у такому випадку експозиція антигенів чоловічої статевої системи до імунокомпетентних клітин є довшою [258]. Крім цього, оксидативний стрес «співпрацює» з рядом прозапальних цитокінів. Таким чином, варикоцеле створює анатомічні передумови, які при зсуві цитокінового профілю в сторону активації спричинюють автоагресію [215, 256, 270].

Одним із вирішальних патогенетичних чинників формування імунозалежного непліддя у хворих на варикоцеле вважають порушення цитокінової регуляції репродуктивної та імунної систем, яке встановлюється за дисбалансом синтезованих Т-лімфоцитами і макрофагами про-/антизапальних цитокінів на локальному та центральному рівнях [11, 56, 79, 118, 215, 256, 270].

У пацієнтів з клінічним варикоцеле і навіть після його хірургічної корекції спостерігається значна варіабельність результатів ультразвукового обстеження [88, 138, 216], біохімічних [47, 51, 59, 60, 85], імунологічних [77, 131, 256] та показників спермограми [55, 87, 91]. Тому, перспективним напрямом залишається більш детальне вивчення уже відомих та пошук ще незнаних факторів ризику розвитку безпліддя у пацієнтів з варикоцеле, за якими можна прогнозувати перебіг захворювання та ефект хірургічного лікування в кожному індивідуальному випадку. Саме розпрацювання діагностичних критеріїв та їх взаємозв’язків при варикоцеле дозволить глибше зрозуміти патогенетичні механізми його найбільш грізного ускладнення - безпліддя та схилити шальки терезів на науково-обгрунтовані покази до варикоцелектомії.

**Зв’язок роботи з науковими темами.**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Рентген-ендоурологічні та інші малоінвазивні методи лікування хворих із патологією сечостатевої системи», державний реєстраційний номер 0113U004542; міжнародного наукового співробітництва відділу біології репродукції та стовбурових клітин Інституту генетики людини Польської Академії Наук, м. Познань, кафедр урології ФПДО і клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дисертаційна робота пройшла біоетичні експертизи (протоколи № 3 від 14.12.2016 року та № 9 від 18.11.2019 року).

**Мета і завдання дослідження.**

Мета роботи - визначення значущості інструментальних (соноеластографічних) і лабораторних (біохімічних та імунологічних) патогенетичних маркерів формування непліддя у чоловіків з лівобічним варикоцеле ІІ-ІІІ ст., аналіз їхніх взаємозв’язків та динаміки після лапароскопічної варикоцелектомії в контексті відновлення фертильності.

Для досягнення цієї мети поставлені такі завдання:

* Проаналізувати динаміку параметрів життєздатності та функції яєчок до і після хірургічної корекції лівобічного варикоцеле ІІ-ІІІ ст.
* Оцінити показники захисних систем у різних біологічних тканинах хворих на варикоцеле при лапароскопічному лікуванні.
* Визначити неінвазивні прогностичні критерії імовірності ураження лівого яєчка у чоловіків з варикоцеле на підставі соноеластографії.
* Виокремити прогностичні фактори імовірності порушення фертильності за активністю ензимів про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO та іон-транспортувальної систем при варикоцеле.
* Вивчити значущість прогностичних предикторів формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле.
* Дослідити кореляційні взаємозв’язки патогенетичних маркерів фертильного потенціалу у чоловіків з варикоцеле.
* Удосконалити діагностичні (лабораторно-інструментальні) покази до варикоцелектомії.

*Об’єкт дослідження -* лівобічне варикоцеле ІІ-ІІІ ст. у чоловіків у контексті лапароскопічного лікування.

*Предмет дослідження -* клінічна симптоматика, соноеластографічні параметри, показники еякуляту, біохімічні у біологічних тканинах, місцевого та системного імунітету при лапароскопічному лікуванні лівобічного варикоцеле ІІ- ІІІ ст.

**Методи дослідження.**

Клініко-анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні (спектрофотометрія, імуноферментний аналіз, проточна цитометрія) - спермограма з методом TUNNEL, біохімічні, імунологічні та інструментальні - соноеластографія з ефектом Допплера органів калитки і сім’яного канатика до та через 3 місяці після лапароскопічної варикоцелектомії, статистичний аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів**.

Отримані нові дані про патогенетичні механізми порушень фертильного потенціалу у чоловіків з лівобічним варикоцеле. Зокрема, що погіршення гемодинаміки у сім’яному канатику і яєчку супроводжується комплексним порушенням активності низки ензимів сироватки внутрішньої сім’яної вени, сперматозоїдів і сім’яної плазми з паралельними взаємообумовленими змінами рівнів про- та антизапальних цитокінів у сироватці периферійної крові і сім’яній рідині.

Розширені наукові знання про високу ефективність безпечного неінвазивного діагностичного методу - соноеластографії для прогнозування імовірності ураження тканини яєчка при варикоцеле.

Вперше у чоловіків з варикоцеле за типом еластографічних зображень оцінено структурний стан тканини ураженого лівого яєчка з констатацією позитивної динаміки після лапароскопічної варикоцелектомії.

Уточнені наукові дані про механізми формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле за характерними зсувами рівня низки цитокінів сироватки периферійної крові і сім’яної рідини у ракурсі показів до хірургічного лікування.

Вперше обгрунтовано прогностичні маркери фертильного потенціалу у хворих на лівобічне варикоцеле ІІ-Ш ст. за показниками соноеластограми сім’яного канатика і яєчка, спермограми, про-/антиоксидантної, Ь-аргінін/NO, іон- транспортувальної та імунної систем у різних біологічних тканинах пацієнтів.

Дістало подальший розвиток вивчення широкого спектру кореляційних взаємозв’язків між патогенетичними факторами репродуктивної системи чоловіків з лівобічним варикоцеле, а саме серед показників соноеластографії, еякуляту, біохімічних та імунологічних досліджень.

Вперше на підставі поглибленого наукового аналізу визначено, що у чоловіків з лівобічним варикоцеле, в яких, незважаючи на варикоцелектомію, утримується підвищений рівень прозапальних цитокінів і прооксидантних ензимів є реальною загроза втрати фертильного потенціалу.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Доведено, що якісна еластографія яєчок є доступним неінвазивним діагностичним методом динамічного спостереження за станом паренхіми яєчок у хворих на варикоцеле, яка об’єктивізує покази до варикоцелектомії та оцінює її ефективність.

Встановлено критичні пороги відсікання для соноеластографічних, біохімічних, імунологічних показників та параметрів спермограми у чоловіків з варикоцеле, які є ранніми діагностичними критеріями ураження яєчок та імовірного розвитку непліддя.

Визначено, що множинні перехресні кореляційні взаємозв’язки між показниками соноеластограми, спермограми, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортувальної та імунної систем свідчать про поліетіологічність порушень фертильного потенціалу у хворих на варикоцеле.

Розпрацьовано діагностично-лікувальні алгоритми при варикоцеле з урахуванням порогових значень прогностичних маркерів зниження репродуктивної здатності чоловіків.

**Особистий внесок здобувача.**

Ідея роботи, визначення завдань та структура дисертації, обговорення отриманих результатів, розроблені спільно з науковим керівником. Дисертант самостійно сформулював наукову концепцію, проаналізував літературу з проблематики варикоцеле та його впливу на фертильність у чоловіків, провів патентно-інформаційний пошук, збір анамнезу, проспективне обстеження, лікування і динамічне спостереження за хворими, приймав участь у виконанні ультразвукових (допплеро- і еластографічних) обстежень, біохімічних та

імунологічних дослідженнях. Дисертант особисто провів статистичний аналіз, інтерпретацію і написав усі розділи дисертації, сформулював висновки, запропонував практичні рекомендації, готував до друку матеріали роботи. Здобувач не використовував ідеї та розробки співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.**

Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр урології ФПДО і клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Г алицького (протокол № 2 від 26 лютого 2020 року).

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня: Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego - 21. Dzien Andrologiczny (Lodz, 25-27 pazdziernika 2019 r.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (Київ, 18-19 жовтня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія - досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 30-31 травня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія - досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 24-25 травня 2018 р.), XI Українсько-Польському симпозіумі «Актуальні питання урології» (Кам’янець-Подільський, 16-18 травня 2019 р.), Konferenj Polskiego Towarzystwa Andrologicznego - 20. Dzien Andrologiczny oraz VI Konferencja Naukowo Szkoleniow^ Innowacyjne Technologie w Medycynie - Dni Trzech Kultur (Lublin, 26­27 pazdziernika 2018 r.), II Polsko-Ukrainskie Dni Chirurgii Dzieci^cej (Lublin, 12-13 pazdziernika 2018 r.), the 10th Congress of the European Academy of Andrology (Budapest, 11-13 October 2018), the 15th Conference of the European Society for Reproductive Immunology (ESRI) (Aalborg, 28-31 August 2018), the 48th Scientific Congress of the Polish Urological Association (Katowice, 11-14 June 2018 r.), XVII International Congress of Medical Sciences (Sofia, 10-13 May 2018), XVI International Congress of Medical Sciences (Sofia, 11-14 May 2017), IV Всеукраїнській науковій конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю (Харків, 16 травня 2017 р.), Х ювілейному Українсько-Польському симпозіумі «Урологія ХХІ століття» (Львів, 1-3 червня 2017 р.), the 8th Lviv-Lublin Conference of Experimental and Clinical Biochemistry (Lublin, 18-20 September 2017), ювілейній науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія» (Харків, 5-6 жовтня 2017 р.), Українсько-Польській науково-практичній конференції «Дні дитячої хірургії» (Львів, 19-22 жовтня 2017 р.), міжнародному симпозіумі «Урологія майбутнього» (Кам’янець-Подільський, 10-12 вересня 2015 р.), XV Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgow Dzieci<?cych (Gdansk, 18-20 wrzesnia 2014 r.).

**Впровадження результатів дослідження у практику.**

Результати дослідження впроваджені в урологічних відділах клінік Вінниці, Києва, Львова, Полтави, Харкова і Чернівців, а також використовуються у педагогічному процесі на кафедрах медичних закладів вищої освіти Вінниці, Києва, Львова, Полтави, Харкова і Чернівців. Наукові здобутки дисертаційної роботи включені у реєстр нововведень МОЗ України.

**Публікації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових праць, в тому числі без співавторів - 6. Із них статей у наукових виданнях: фахових МОН України - 7, Scopus та WoS - по 3, вітчизнянних журналах - 4. Патент України на корисну модель - 1, інформаційні листи - 2. Матеріали науково-практичних форумів у журналах: Scopus - 2 та інших іноземних - 4; у збірниках закордонних - 6 і вітчизняних - 5, серед останніх 1 стаття.

**Обсяг і структура дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 238 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 167 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 18 таблицями та 90 рисунками. Список використаних джерел містить 300 найменування, з них 41 кирилицею та 259 латиницею.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального медико-соціального завдання - оптимізація діагностичної оцінки ефективності хірургічного лікування чоловіків з первинним лівобічним варикоцеле в аспекті прогнозування нормалізації їх репродуктивної здатності шляхом визначення взаємопов’язаних порушень гемодинаміки яєчок та лабораторних імунологічних і біохімічних маркерів фертильного потенціалу, що має суттєве значення для охорони здоров’я.

1. Варикозне розширення вен сім’яного канатика з розвитком тестикулярного (секреторного) непліддя порівняно зі здоровими чоловіками супроводжується виснаженням антиоксидантного захисту - тотальної антиоксидантної здатності сім’яної рідини: до втручання у 1,5 рази - 1393,5 цМ (1183;1491), pIjN<0,001, а після варикоцелектомії в 1,21 рази - 1726 цМ (1514;1931), рі,п та pn,N<0,001.
2. Для чоловіків з лівобічним варикоцеле ІІ-ІІІ ст. притаманна низька еластичність лівого яєчка - 4 бали (3; 4), pI,N<0,001, pn,N<0,022 з порогом відсікання >2 балів, Se=98,6 [96-99,7], Sp=80 [59,3-93,2]. Лапрароскопічна варикоцелектомія відновлює еластичність тестикулярної тканини - 2 бали (2; 3),

pm<0,001.

1. Про ризики формування імунозалежного непліддя у хворих на варикоцеле ІІ-Ш ст. свідчить статистично високозначущий (pIN<0,001) зсув цитокінового профілю в сторону активації прозапальної ланки на системному та локальному рівнях: суттєве переважання рівнів IL-6 - відповідно 4,72 пг/мл (2,33; 7,2) і 95,6 пг/мл (74,8; 126,1) та IL-18 - 296,6 пг/мл (245,62; 355,85) і 21,33 пг/мл (14,17; 27,05).
2. У хворих на варикоцеле вагомими прогностичними маркерами ураження яєчок за результатами соноеластографії є діаметр варикозно-розширених вен лівого сім’яного канатика у стані спокою більший за 2,4 мм, а під час проби Valsalva - за 3 мм, тривалість венозного рефлюксу довша за 1,1 с та еластограма лівого яєчка понад 2 бали, а серед показників спермограми - абсолютна кількість сперматозоїдів в еякуляті на рівні 41,3 млн та менше.
3. До сильних прогностичних факторів порушень фертильного потенціалу у чоловіків з варикоцеле слід віднести: у сироватці внутрішньої сім’яної вени активність глутатіонредуктази 32,7 мкмоль NADPH/хв^г Hb та менше, у сперматозоїдах - концентрацію малонового діальдегіду понад 181 нмоль/мг протеїну, активність індуцибельної синтази оксиду азоту понад 1,2 пмоль цитруліну/хв^мг і аргінази 46 нмоль сечовини/хв\*мг протеїну та менше, а також загальної антиокиснювальної здатності у сім’яній рідині 1760 цМ та менше.
4. Прогностичними критеріями формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле зарекомендували себе: у сироватці периферійної крові рівень IFN-y вищий за 12,4 пг/мл, а у сім’яній рідині рівень spIL-6 понад 49,5 пг/мл.
5. У чоловіків з лівобічним варикоцеле ІІ-Ш ст. найбільш виражені вірогідні (p<0,05) кореляційні зв’язки притаманні активності ензимів сперматозоїдів. Це пряма кореляція між концентрацією відновленого глутатіону і активністю аргінази - 0,96, а також активності конститутивної синтази оксиду азоту з низкою ензимів: прямі з концентрацією відновленого глутатіону, активністю аргінази та іон-транспортувальної системи натрій, калієвої аденозинтрифосфатази - 0,94, а обернені такої же щільності з концентрацією малонового діальдегіду - г=-0,94. Серед сонологічних параметрів найсильніший позитивний кореляційний зв’язок характерний для діаметра варикозно-розширених вен лівого сім’яного канатика у стані спокою та під час проби Valsalva - 0,89 та відчутно слабший між еластограмою лівого яєчка і тривалістю венозного рефлюксу під час проби Valsalva - 0,61.
6. Особливо вагомі вірогідні (p<0,05) кореляційні взаємозв’язки у хворих на варикоцеле характерні для тривалості венозного рефлюксу під час проби Valsalva щодо активності ензимів. Серед них обернені кореляції з активністю у сперматозоїдах конститутивної синтази оксиду азоту - r=-0,96, аргінази - r=-0,94, іон-транспортувальної системи натрій, калієвої аденозинтрифосфатази та з концентрацією відновленого глутатіону - по г=-0,95.
7. Біохімічні показники у хворих на варикоцеле найбільш активно корелюють з абсолютною кількістю сперматозоїдів в еякуляті. Найвищі вірогідні (p<0,05) значення коефіцієнта кореляції зафіксовані за активністю ензимів сперматозоїдів і переважно з позитивним напрямом, а саме щодо: відновленого глутатіону - 0,87, конститутивної синтази оксиду азоту - 0,86, іон- транспортувальної системи натрій, калієвої аденозинтрифосфатази - 0,85.
8. Після варикоцелектомії зберігається ризик формування автоімунного синдрому і загрози щодо фертильного потенціалу у чоловіків, у яких після хірургічного лікування утримується гіперпродукція прозапальних цитокінів у периферійній крові IFN-y > 12,4 пг/мл і у сім’яній плазмі - spIFN-y > 64,1 пг/мл та spIL-6 > 49,5 пг/мл.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

До кожного хворого на лівобічне варикоцеле необхідний персоніфікований підхід до об’єму діагностики у вирішенні питання про хірургічну корекцію в контексті збереження фертильності.

Еластографічне дослідження яєчок більш інформативне ніж пальпація. У чоловіків репродуктивного віку з лівобічним варикоцеле ІІ-Ш ст. якісна еластографія діагностує ушкодження тестикулярної тканини на ранніх етапах захворювання. Її доцільно використовувати як неінвазивний скринінговий метод комплексного ультразвукового обстеження для визначення уражень яєчок і моніторингу за ефективністю варикоцелектомії в контексті прогнозу фертильності.

Практикуючим урологам доцільно опиратися на прогностичні маркери репродуктивної здатності чоловіків з первинним лівобічним варикоцеле (діагностично-лікувальні алгоритми). Негативна динаміка показників

соноеластограми, спермограми, біохімічних та імунологічних обстежень слугує показом до лапароскопічної корекції варикоцеле, а їхня нормалізація у динаміці післяопераційного періоду свідчить про продуктивність проведеного лікування.

Хірургічне лікування варикоцеле призводить до нормалізації глутатіонової антиоксидантної системи у поєднані з покращенням параметрів спермограми, імунної системи та ультрасонографічних показників, що є передумовою до клініко-лабораторного одужання пацієнтів та попередження розвитку тестикулярної неплідності. Хірургічне лікування варикоцеле рекомендується для попередження розвитку секреторного безпліддя.

Для прогнозування ризиків зниження фертильної функції після лапароскопічної варикоцелектомії рекомендовано в динаміці оцінювати результати соноеластографії та лабораторних обстежень - параметрів спермограми, біохімічних та імунологічних показників з акцентом на критичні патогенетичні маркери порушення фертильності у чоловіків з варикоцеле.

З метою встановлення провідних патогенетичних ланок порушень репродуктивної здатності у хворих на лівобічне варикоцеле ІІ-Ш ст. необхідно поглиблювати знання щодо кореляційних взаємозв’язків параметрів спермограми, гемодинаміки у судинах сім’яного канатика і яєчка, а також, про- /антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортувальної та імунної систем на локальному і системному рівнях.