

На правах рукописи

Тарзян Арам Оганесович

Состояние гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле

14.01.19 - Детская хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Сергей Павлович Яцык

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Елена Леонидовна Семикина

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор кафедры детской хирургии
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Алексей Борисович Окулов

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделом детской урологии
НИИ урологии и интервенционной радиологии
им. Н.А. Лопаткина филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Юрий Эдвартович Рудин

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет» имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «..»...года ... в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан « __ » _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

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

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

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

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

Из лабораторных показателей довольно широко используется оценка уровня ингибина В сыворотки крови, как основного маркера

функциональной активности клеток Сертоли. В работе (Meachem S.J., Nieschlag E. и Simoni M., 2001) показано, что у бесплодных пациентов наблюдается снижение ингибина В, с понижением уровня последнего связано снижение размера яичек и количественных показателей спермы.

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

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

Таким образом, изучение влияния наличия варикоцеле и проведенных в связи с этим заболеванием оперативных вмешательств у детей, необходимо для выработки адекватного алгоритма предоперационного обследования, выбора оптимального метода лечения данной патологии.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

Практическая значимость

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

Внедрение результатов исследования в практику

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

Апробация работы

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

2017) и на шестой всероссийской школе по детской урологии-андрологии (7 апреля Москва 2017).

Публикации результатов исследования

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

Личный вклад автора

Автором лично выполнена основная работа на всех этапах выполнения диссертации: анализ литературных источников, планирование работы, постановка задач, непосредственное участие и проведение хирургических операций, подготовка материала и участие в проведении лабораторных исследований, а также статистическая обработка результатов.

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Научная работа выполнена в отделении репродуктивного здоровья (руководитель – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН С.П. Яцык) федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства

здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор А.А. Баранов).

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

В исследование были включены пациенты с половым развитием стадии 4 и 5 по шкале Tanner (рисунок 1). Сроки наблюдения до хирургической коррекции у 38 детей (50%) менее 6 месяцев и у 38 (50%) детей более 6 месяцев.

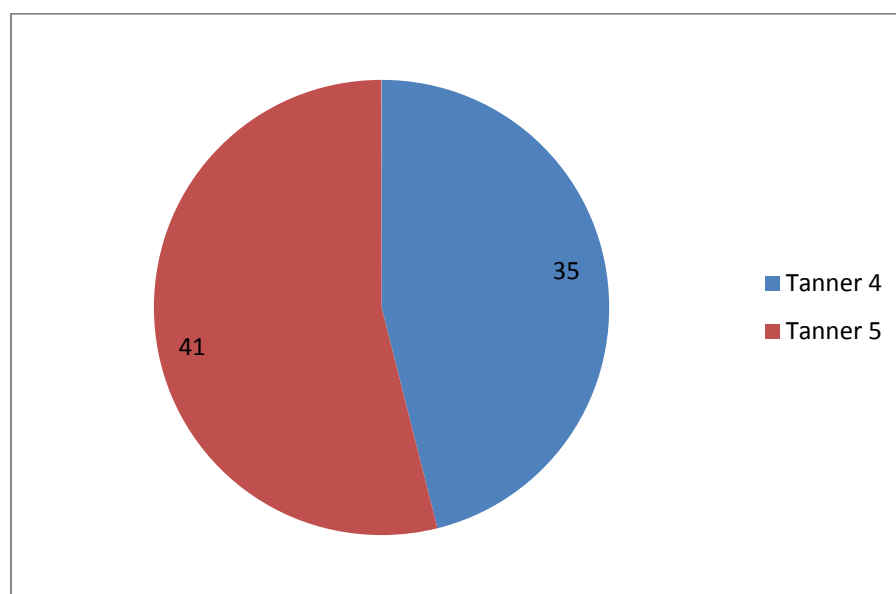


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от стадии полового развития

Применялись методы оперативного лечения: операция Иванисевича, операция Мармара, лапароскопическое лигирование тестикулярной вены (рисунок 2).

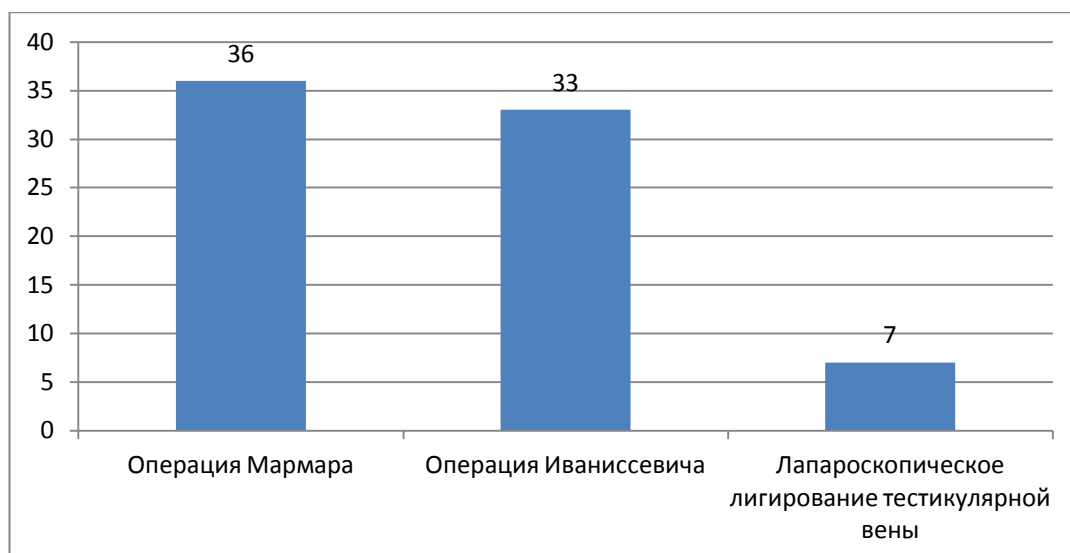


Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от метода оперативного лечения

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

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

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

УЗИ органов мошонки проводилось в отделении ультразвуковой диагностики (руководитель – к.м.н. Г.В. Ревуненков) на аппарате Voluson E8 Expert (G E) мультислотным линейным датчиком 10-16 МГц в реальном

режиме времени. Определялся объем тестикул, диаметр вен гроздьевидного сплетения (рисунок 3). При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) определялось направление кровотока (антеградный или реверсивный) и индекс резистентности (отношение разности пиковой систолической и конечной диастолической скорости к систолической скорости кровотока) паренхиматозных сосудов гонад, как основной показатель микроциркуляции яичек (рисунок 4).

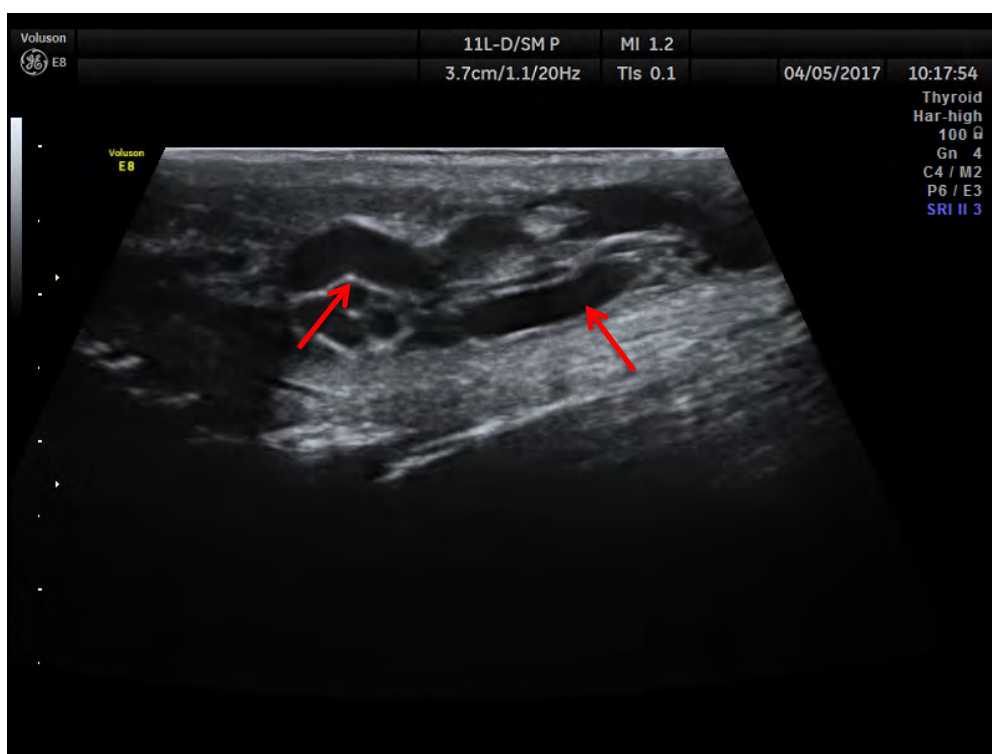


Рисунок 3. Ультразвуковая картина варикозно расширенных вен гроздьевидного сплетения левого яичка

Как видно на рисунке 3, при продольном ультразвуковом сканировании сосудов левой половины мошонки визуализируется узловая деформация вен лозовидного сплетения в виде множества эхонегативных образований округлой формы с ровными контурами.

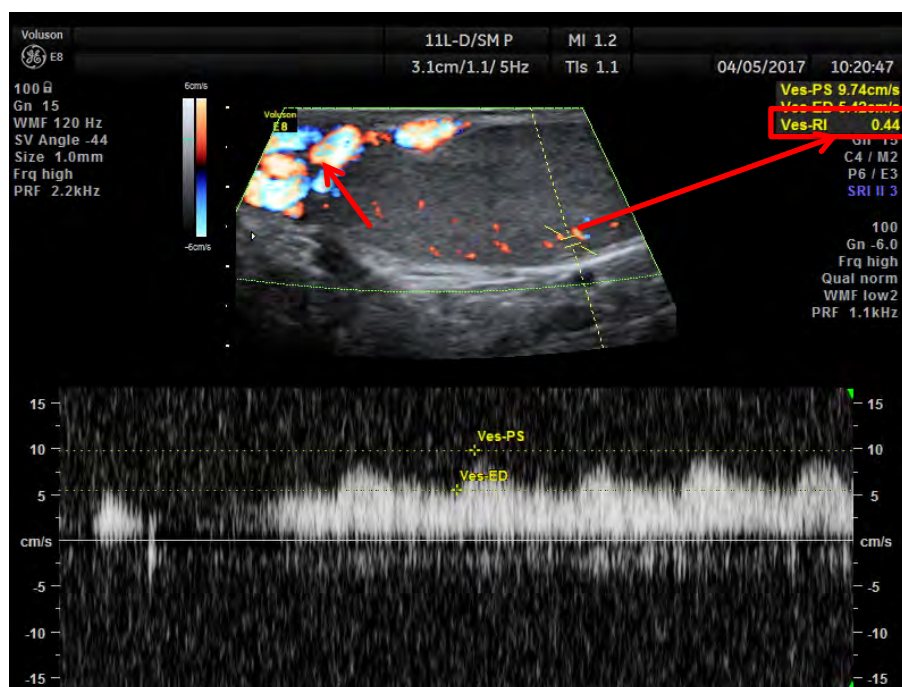


Рисунок 4. Допплерограмма сосудов яичка слева

На данной доплерограмме потоки крови (антеградные и ретроградные) в венах гроздьевидного сплетения окрашиваются в разные цвета от светло-синего до светло-оранжевого. Изменением цвета свидетельствует об изменении направления кровотока, что подтверждает наличия рефлюкса крови. Данное состояние четко определяется при проведении пробы Вальсальвы. Также доплеровский спектр интрапаренхиматозной артерии гонады, в связи с наличием артериовенозного шунтирования крови, имеет волнообразную огибающую. Систолидиастолическая разница резко уменьшена.

Все лабораторные исследования проводились в лаборатории экспериментальной иммунологии (руководитель – профессор РАН, д.м.н. Н.А. Маянский) методом иммуноферментного анализа, который предназначен для определения концентрации различных соединений в биологических жидкостях. Принцип метода основан на образовании специфических комплексов антиген-антитело с последующей визуализацией результатов реакции с помощью ферментной обработки субстрата. Метод имеет высокую чувствительность и специфичность, позволяет получать

точные количественные результаты. При проведении исследований в рамках данной работы использованы следующие наборы реактивов: для определения концентрации ингибина В использовалась тест-система: Inhibin B Gen II ELISA, «BECMAN COULTER», США; концентрацию антиспермальных антител оценивали с помощью тест системы SPERMA-ANTIKÖRPER-ELISA (SPERM-ANTIBODY-ELISA) «BIOSERV DIAGNOSTICS», Германия; тест-система для определения концентрации белка клаудин 11: Claudin 11 (CLDN11), «Cloud-Clone Corp.», США.

Статистическая обработка результатов

Анализ данных включал в себя расчет средних значений для параметрических данных, медиан для непараметрических шкал, стандартных отклонений, ошибок средних, минимума, максимума. Ввиду малого объема выборки и отличия распределений от нормального, применялись непараметрические критерии. Для сравнения средних величин – критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, Краскала-Уоллеса. Для корреляций рассчитывался коэффициент Спирмена. Для оценки значимости применялась двухсторонняя оценка асимптотической вероятности с нотацией градаций: значимая - * ($p < 0,05$), высоко значимая - ** ($p < 0,01$), максимально значимая - *** ($p < 0,001$). Для анализа данных применялись программные пакеты статистической обработки данных «Microsoft Office Excel 2016» и «R 3.3.3»

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами проведено 76 оперативных вмешательств по поводу левостороннего варикоцеле 3 степени. В зависимости от выбора хирурга использовались различные методики хирургического лечения.

Методы оперативного лечения у детей с варикоцеле

Микрохирургическая варикоцелэктомия (операция Мармара) нами выполнена 36 детям (47%). Операция Иванисевича проведена 33 детям

(43%). Лапароскопическое лигирование тестикулярной вены произведено у 7 детей (10%).

При проведении контрольного физикального осмотра и УЗИ органов мошонки с доплерографией после оперативного лечения положительный результат отмечен у 74 детей (97%). У 2 обследованных детей, которым проводилась операция Иванисевича, сохранялось расширение вен гроздьевидного сплетения слева и низкий показатель индекса резистентности паренхиматозных сосудов яичка слева. Осложнение в виде гидроцеле выявлено по данным УЗИ органов мошонки у 1 ребенка. Еще у 1 ребенка образовалась гематома в паховой области после операции Мармара. Осложнений в виде пневмоскротума и повреждения тестикулярной артерии выявлено не было ни в одном случае (таблица 1).

Таблица 1

Осложнения после оперативного лечения

	Операция Мармара (n=36)	Операция Иванисевича (n=33)	Лапароскопическое лигирование тестикулярной вены (n=7)	Всего
Гидроцеле	0	1	0	1
Гематома	1	0	0	1
Повреждение тестикулярной артерии	0	0	0	0
Пневмоскротум	0	0	0	0
Рецидив	0	2	0	2

Ультразвуковые показатели объема левого яичка до хирургической коррекции укладывались в возрастную норму (слева - $9,76 \pm 0,58 \text{ см}^3$), однако при этом размеры относительно правого яичка были меньше (справа - $10,96 \pm 0,614 \text{ см}^3$).

Частая встречаемость реверсивного компонента кровотока в венах гроздьевидного сплетения левого яичка (у 45% детей) и сниженный индекс

резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка до оперативного лечения ($0,53 \pm 0,009$) при нормальных параметрах данного показателя с контрлатеральной стороны ($0,61 \pm 0,004$) является подтверждением нарушенного интратестикулярного кровотока вследствие заболевания.

Нами не выявлено статистически значимой разницы уровня ингибина В сыворотки крови между обследованными пациентами до операции ($177,13 \pm 6,434$ пг/мл) и группой сравнения ($172,71 \pm 18,862$ пг/мл), $p > 0,05$.

Концентрация антиспермальных антител в сыворотке крови у всех наблюдаемых нами пациентов была в пределах нормы как до ($12,09 \pm 0,374$ Ед/мл), так и через 6 месяцев после оперативного лечения ($12,05 \pm 0,287$ Ед/мл), в группе контроля были сопоставимые значения ($12,0 \pm 0,674$ Ед/мл), $p > 0,05$. Отсутствие высоких концентраций антиспермальных антител в сыворотке крови мы связываем с ранним выявлением заболевания и отсутствием долгого периода наблюдения (более 1 года).

Сведения о концентрации клаудина 11 в сыворотке крови практически отсутствуют в литературных источниках, имеющиеся данные относятся к иммуногистохимическим исследованиям и выполнены на материале, полученном с помощью пункционной биопсии тестикулы у взрослых. Этот метод был недопустим у детей в связи с его инвазивностью. Нами впервые проведено определение концентрации клаудина 11 в сыворотке крови. До оперативной коррекции выявлена очень низкая концентрация клаудина 11 ($0,07 \pm 0,006$ нг/мл), через 6 месяцев после оперативного лечения изменений также не наблюдалось ($0,07 \pm 0,003$ нг/мл). Результаты были сопоставимы с группой сравнения ($0,06 \pm 0,002$ нг/мл), $p > 0,05$.

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

В раннем послеоперационном периоде, через 1 месяц после хирургической коррекции у детей всех групп отмечалась тенденция, а через 6 месяцев уже достоверно выявлено увеличение объема левой гонады

($p < 0,001$) (рисунок 5), повышение индекса резистентности паренхиматозных сосудов левого ($p < 0,001$) (рисунок 6) и уменьшение диаметра вен гроздьевидного сплетения левой гонады (до операции $3,22 \pm 0,077$ мм, через 1 месяц - $2,72 \pm 0,081$ мм, через 6 месяцев - $2,32 \pm 0,118$ мм, $p < 0,001$).

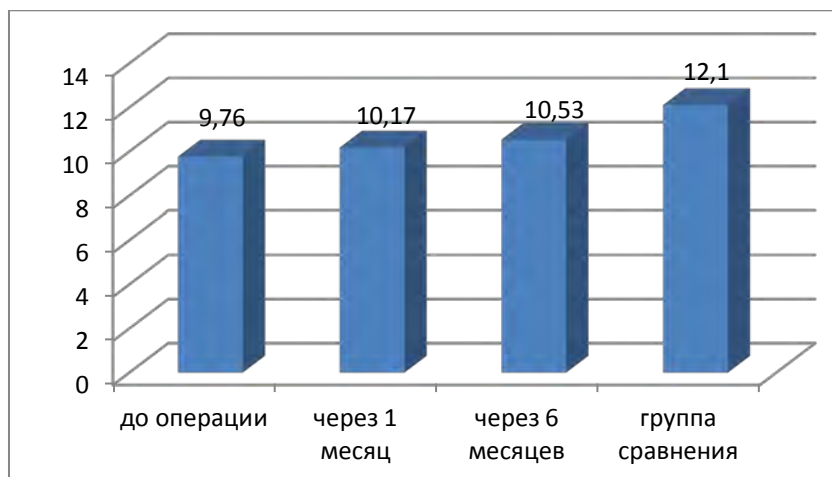


Рисунок 5. Изменение объема левого яичка (см³) до и после оперативного лечения

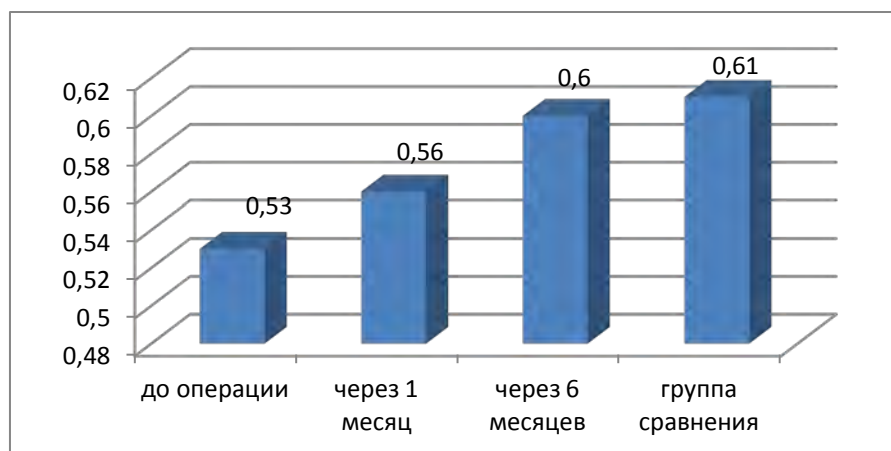


Рисунок 6. Изменение индекса резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка до и после оперативного лечения

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

На протяжении всего исследования отмечено достоверное повышение уровня ингибина В в сыворотке крови ($p < 0,001$). Данные изменения представлены на рисунке 7.

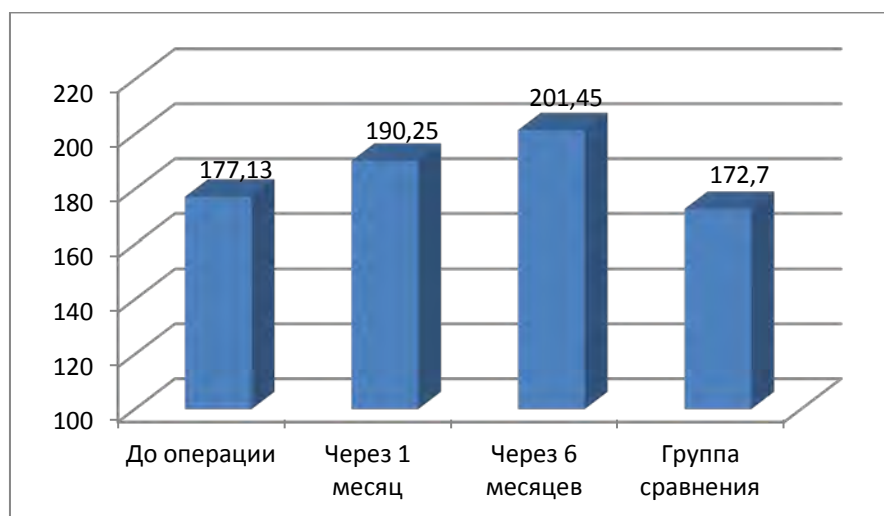


Рисунок 7. Изменение уровня ингибина В (пг/мл) в сыворотке крови до и после оперативного лечения

Нами выявлена прямая корреляция между уровнем ингибина В и объемом левого яичка. Аналогичная корреляция получена между индексом резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка и его объемом. Данная закономерность представлена в таблице 2. Такая взаимосвязь свидетельствует о нормальном функционировании клеток Сертоли на фоне улучшения трофики гонады и ее естественного роста после проведенного оперативного лечения.

Таблица 2

Корреляция ультразвуковых показателей и ингибина В через 6 месяцев после операции

	Объем левого яичка	ИРС левого яичка
Объем левого яичка	$r=1,0$ $p < 0,001$	$r=0,34$ $p < 0,01$
ИРС левого яичка	$r=0,34$ $p < 0,01$	$r=1,0$ $p < 0,001$
Ингибин В	$r=0,46$ $p < 0,001$	$r=0,23$ $p < 0,05$

Концентрация клаудина 11 в сыворотке крови на протяжении всего наблюдения оставалась на минимальном уровне у всех групп детей вне зависимости от методики оперативного лечения или сроков наблюдения до хирургической коррекции, как и в группе сравнения (рисунок 8).

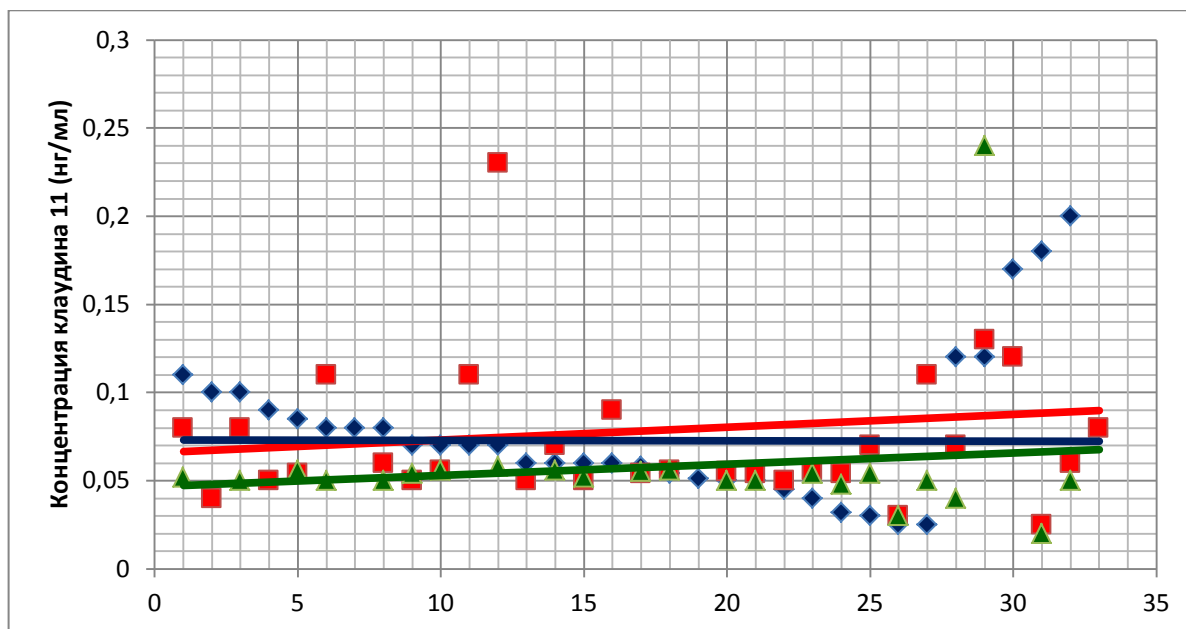


Рисунок 8. Распределение индивидуальной концентрации клаудина 11 у обследованных детей

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

ингибина В после хирургической коррекции, а также сохраняются стабильно низкие показатели концентрации антиспермальных антител и клаудина 11.

Выводы

Вывод 1

Оперативная коррекция варикоцеле вне зависимости от выбранной методики улучшает состояние кровотока яичек. Через 6 месяцев после оперативного вмешательства отмечается статистически значимое повышение индекса резистентности сосудов яичек (индекс резистентности паренхиматозных сосудов левого яичка до оперативного лечения $0,53 \pm 0,009$, через 1 месяц $0,56 \pm 0,007$, через 6 месяцев $0,6 \pm 0,006$, $p < 0,001$) и увеличение объема тестикул по данным УЗИ (до оперативного лечения $9,76 \pm 0,58 \text{ см}^3$, через 1 месяц $10,17 \pm 0,56 \text{ см}^3$, через 6 месяцев $10,53 \pm 0,546 \text{ см}^3$, $p < 0,001$).

Вывод 2

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

Вывод 3

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

лечения $0,07 \pm 0,006$ нг/мл, через 1 месяц $0,07 \pm 0,004$ нг/мл, через 6 месяцев $0,07 \pm 0,003$ нг/мл, группа контроля $0,06 \pm 0,002$ нг/мл, $p > 0,05$).

Вывод 4

Оперативное лечение варикоцеле у детей не имеет негативного влияния на уровень маркера состояния гематотестикулярного барьера ингибина В. Повышение ингибина В на протяжении всего периода наблюдения (до оперативного лечения $177,13 \pm 6,434$ пг/мл, через 1 месяц $190,25 \pm 6,637$ пг/мл, через 6 месяцев $201,45 \pm 7,263$ пг/мл, группа сравнения $172,71 \pm 18,862$ пг/мл, $p < 0,001$) свидетельствует о положительном влиянии хирургической коррекции на течение пубертатного периода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Тарзян А.О. Крипторхизм, современный взгляд на проблему/ Тарзян А.О., Яцык С.П., Поддубный И. В. , Жамынчиев Э. К., Тин И. Ф., Русаков А. А., Туров Ф. О., Сагирова О. Р., Махаду А. Р.// Вестник Российского общества урологов. 2015 №4.- С. 18-19.
2. Тарзян А.О. Состояние гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле/ Тарзян А.О., Яцык С.П., Жамынчиев Э.К., Русаков А.А.// Материалы Конференции «Педиатрические чтения II конференция студентов и молодых ученых».- 2016.- С. 82.
3. **Тарзян А.О. Состояние гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле/ Тарзян А.О., Яцык С.П., Семикина Е.Л., Жамынчиев Э.К., Русаков А.А., Абрамов К.С., Рязанов М.В. // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2016. №6.- С. 53-67**
4. Тарзян А.О. Оценка состояния гематотестикулярного барьера у детей с варикоцеле / Тарзян А.О., Яцык С.П., Семикина Е.Л., Жамынчиев Э.К., Русаков А.А.// Материалы III научно-практической конференции «Лопаткинские чтения». 2017.
5. **Тарзян А.О. Оценка уровня ингибина В при проведении хирургического лечения у детей с варикоцеле / Тарзян А.О., Яцык С.П., Семикина Е.Л., Жамынчиев Э.К., Русаков А.А., Абрамов К.С., Зубкова И.В. // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2017. №4-5.- С. 71-77.**
6. **Тарзян А.О. Влияние оперативного лечения варикоцеле у подростков на состояние гематотестикулярного барьера/ Тарзян А.О., Яцык С.П., Семикина Е.Л., Жамынчиев Э.К., Русаков А.А., Абрамов К.С., Зубкова И.В. // Consilium Medicum, Педиатрия.- 2017. №2.- С. 66-68.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГТБ – гематотестикулярный барьер

УЗИ – ультразвуковое исследование

АСАТ – антиспермальные антитела

ИФА – иммуноферментный анализ

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ИРС – индекс резистентности сосудов