

РОЛЬ СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РЕЦИДИВИРОВАНИИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Ю.А. Кравцов¹, В.И. Макаров², З.А. Сичинава², О.Г. Полушин¹, М.В. Яворская³

¹ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

²Городской центр амбулаторной хирургии, Владивосток

³ГБУЗ Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Владивосток

E-mail: krav101@yandex.ru

THE ROLE OF THE UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME IN THE RELAPSE OF VARICOCELE

Yu.A. Kravtsov¹, V.I. Makarov², Z.A. Sichinava², O.G. Polushin¹, M.V. Yavorskaya³

¹Vladivostok State Medical University

²City Ambulatory Surgery Center, Vladivostok

³Regional Clinical Center of Specialized Medical Care, Vladivostok

Проведено обследование 32 пациентов с рецидивирующим варикоцеле. У всех пациентов с рецидивом варикоцеле встречаются от 7 и более признаков (маркеров) недифференцированной дисплазии соединительной ткани. При наличии варикоцеле повышается уровень половых гормонов в крови лозовидного сплетения в десятки и сотни раз, что может служить объективным критерием степени выраженности варикоцеле. У пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани флебопатия переходит в стадию необратимых изменений венозной стенки со значительным и стойким расширением просвета вен лозовидного сплетения. У пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани и III стадией варикоцеле, а также при рецидивировании варикоза семенного канатика рекомендуем проводить микрохирургическую резекцию вен расширенного лозовидного сплетения по типу операции Мармара–Гольдштейна.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, варикоцеле, рецидив.

32 patients with varicocele relapse were examined. All the patients with varicocele relapse had 7 and more signs (markers) of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). In case of varicocele the level of sex hormones in pampiniform plexus blood was tenfold and hundredfold increased that could be an objective test of the varicocele manifestation degree. In the UCTD patients phlebopathy passed into the stage of nonreversible changes of the vein wall with significant and constant vein opening dilatation in pampiniform plexus. Microsurgical resection of the dilated pampiniform plexus veins is recommended to be performed as a Marmar–Goldshtein surgery in patients with connective tissue dysplasia syndrome and III varicocele stage, and also in patients with relapse of spermatic cord varicosity.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, varicocele, relapse.

Введение

Хирургическое лечение варикоцеле остается нерешенной до конца проблемой, несмотря на наличие множества способов оперативных вмешательств.

В общей флебологии появились публикации о важной роли дисплазии соединительной ткани в патогенезе варикозного расширения вен нижних конечностей, что подтверждается морфологическими, флебографическими и гемодинамическими исследованиями [7].

Венозная система кровоснабжения яичек является уникальной среди эндокринных желез, прежде всего, в силу своей протяженности и емкости. Ни одна из эндокринных желез (щитовидная железа, надпочечники и др.) не имеют таких протяженных участков венозного кровеносного русла, которое у яичка можно сравнить с длиной вен предплечья, голени. Венозная система левого яичка еще более протяженна по сравнению с правым [10].

Этиология варикоцеле имеет множественный характер, среди теорий, объясняющих его происхождение, значительное место занимает механическая теория (Virchow, 1863), отсутствие или недостаточность клапанов внутренних семенных вен вследствие нарушения венозного оттока из почечной вены и слабости стенки яичковой вены (Н.А. Лопаткин, 1973). Как известно, наибольшая частота варикоцеле приходится на возраст 14–15 лет. У взрослых мужчин встречаемость варикоцеле колеблется около 15% [16].

В научной литературе представлено немного данных о гормональном влиянии на этиологию варикоцеле. В тоже время, общепринятым является факт зависимости варикоцеле от процесса полового созревания. Пик возникновения варикоцеле приходится на возраст 14–18 лет. Затем частота варикоцеле несколько снижается после 30 лет, старше 40 лет варикоцеле встречается редко (Мазо Е.Б. и соавт.; Возианов О.Ф.; Люлько О.В.). Частота появления и прогрессирование варикоцеле соответствует возрастной динамике половых гормонов в крови у мужчин [6].

В исследованиях по ангиологии в последние десятилетия появились данные о влиянии половых гормонов на сосудистую стенку, в том числе, на стенку венозного сосуда.

Экспериментальные исследования на различных моделях ангиогенеза у животных выявляют заметное влияние как мужских, так и женских половых гормонов как на морфологию сосудистой стенки, так и на ангиогенез, тонус сосудов [8].

Не менее интересен эффект действия половых гормонов как вазодилататоров. Сосудорасширяющий эффект отмечают в экспериментальных исследованиях как у тестостерона, так и у женских половых гормонов. Влиянию половых гормонов подвержена и стенка артерии, и просвет венозного сосуда [9].

Одним из механизмов реализации воздействия половых гормонов на венозную стенку является их взаимодействие с соответствующими рецепторами, выявляемыми гистохимическими методами исследования [10].

Моделью воздействия половых гормонов на венозную стенку, в первую очередь, эстрадиола и прогестерона, можно считать наступление беременности, при которой нередко появляется варикозное расширение вен нижних конечностей, тазового сплетения, хронический геморрой [1, 2].

Традиционно описываемые в научной литературе патогенетические механизмы развития варикоцеле в основном сводятся к нарушению венозного оттока по левой почечной вене и к клапанной венозной недостаточности.

Ряд авторов, занимающихся изучением варикоцеле, в

том числе у лиц молодого возраста, у детей и подростков, отмечают относительную редкость органических поражений почечной и тестикулярной вены в общей массе больных с варикоцеле [4].

Непосредственной причиной развития варикоцеле ряд авторов считает начинающийся в период полового созревания повышенный приток артериальной крови к половым органам, который выявляет несостоятельность тонуса стенки яичковой вены и ведет к дилатации гроздьевидного сплетения [3, 4].

Ведущей причиной варикоцеле у детей и подростков является первичная недостаточность тестикулярной вены, которая проявляется на фоне повышения интенсивности кровообращения гонад у детей пубертатного возраста, провоцируется артериовенозным шунтированием крови в магистральных сосудах семенного канатика, а также рефлюксом крови в добавочные вены-сателлиты. Имеет значение врожденная слабость венозной стенки яичковой вены, которая не в состоянии противостоять повышению гидростатического давления венозной крови. Не исключена врожденная неполноценность яичковых вен ввиду их сложного образования в эмбриогенезе. L. Lund et al. (1998) при изучении биомеханических свойств яичковых вен при левостороннем варикоцеле показал склонность левой яичковой вены к значительному расширению, что, по его мнению, играет первостепенную роль в развитии варикоцеле.

Ссылка авторов на врожденную слабость сосудистых стенок, «построенных из материала плохого качества», по мнению ряда исследователей, не может быть представлена в качестве этиологического момента варикоцеле. Если слабость вен семенного канатика является врожденной и может считаться этиологическим моментом в возникновении варикоцеле, то расширение вен должно проявиться уже в раннем возрасте, как, например, встречаются врожденные грыжи, водянки (П.С. Кондрат, 1980).

В хирургической практике нечасто встречаются такие заболевания, как варикоцеле, которые имели бы такое разнообразие методов хирургического лечения, включая консервативное. Однако известно, что консервативное лечение варикоцеле очень редко приводит к его исчезновению.

Цель работы – обозначить роль варикоцеле в качестве маркера синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, выявить частоту осложнений и рецидивов, определить хирургическую тактику при рецидивировании, метод хирургической коррекции у пациентов с варикоцеле в сочетании с дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы

На первом этапе работы были проанализированы результаты обследования и лечения 721 пациента с диагнозом варикоцеле, обратившихся в Центр планирования семьи и репродукции и отделения эндохирургии Краевого клинического центра охраны материнства и детства (ККЦОМД) г. Владивостока.

Полученные предварительные данные побудили нас провести углубленное обследование у пациентов с вари-

коцеле с целью выявления этиологических причин рецидивирования, а также встречаемости НДСТ при рецидивах варикоцеле.

Проведено рандомизированное исследование в двух группах пациентов, оперированных по поводу варикоцеле разными хирургическими методами. Первая группа – пациенты в возрасте от 11 до 26 лет, им выполнено 85 операций по поводу варикоцеле по способу Мармара–Гольдштейна (микрохирургическая варикоцелэктомия) подпаховым доступом.

Вторая группа пациентов – 105 человек, в основном подростки, оперированы лапароскопическим доступом, аналогично операции Иванисевича (лапароскопическая окклюзия яичковых вен слева).

Кроме того, было проведено изучение разницы уровней половых гормонов в первой группе мужчин, оперированных по поводу варикоцеле слева. Задачами этого раздела работы мы считали выявление роли половых гормонов в патогенезе варикоцеле и, в связи с этим, создание новых диагностических критериев для определения показаний к хирургическому вмешательству, а также повышение точности диагностики степени тяжести и рецидивирования варикоцеле.

Лапароскопическую операцию при варикоцеле проводили под интубационным наркозом. После введения троакаров накладывали пневмоперитонеум, вскрывали париетальную брюшину над сосудистым пучком яичка, отыскивали и отделяли от вен яичковую артерию, лимфатические протоки; проводили клипирование или обработку гармоническим скальпелем яичковых вен, ревизию забрюшинной клетчатки, дефект париетальной брюшины не ушивали, ушивание проколов кожи.

Операция Мармара выполнялась через подпаховый доступ в проекции наружного пахового кольца слева, перевязка расширенных вен в бассейне кремастерной мышцы (поверхностное сплетение), и лозовидного (глубокого) сплетения не отличалась от прототипа [18] за исключением направления хирургического доступа, который мы модифицировали.

Операция М. Гольдштейна – минидоступ, извлечение яичка в рану, перевязка наружных вен яичка и вены связки, направляющей яичко, погружали яичко в мошонку, затем перевязывали все вены, кроме тех, которые идут вместе семявыносящим протоком.

Оперативное лечение было проведено в Городском амбулаторном хирургическом центре и хирургическом отделении Краевого клинического центра охраны материнства и детства. Возраст пациентов колебался от 15 до 54 лет. Все пациенты поступали для оперативной коррекции варикоцеле после консультации уролога-андролога, УЗИ органов мошонки и исследования сперматогенеза, начиная с 16-летнего возраста.

С целью изучения влияния уровня половых гормонов на варикоцеле мы проводили сравнительное исследование гормонов в крови, оттекающей по сосудам левого яичка. Исследование половых гормонов проводили у 35 пациентов с варикоцеле, оперированных по способу Мармара–Гольдштейна (микрохирургическая варикоцелэктомия). В качестве контрольной группы брали пациентов, оперированных на мошонке по поводу водянок,

оболочек яичка, паховых грыж, а также другой патологии яичек, не связанных с варикоцеле (всего 25 человек). Половые гормоны определяли на базе лаборатории “Тафи-диагностика”, с помощью автоматического определения на аппарате Elecsis2010 методом электрохемилюминесценции. Методика определения заключалась в следующем: во время операции по поводу варикоцеле по способу Мармара поэтапно выделяли расширенные вены двух основных венозных бассейнов – кремастерного и бассейна яичковой вены (лозовидное сплетение). Забор крови для определения гормонов осуществляли одновременно из локтевой вены и вен левого семенного канатика. Результаты статистически обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Операционный материал (вены кремастерного и лозовидного сплетений, а также вены семявыносящего протока при их расширении) фиксировали в 10-процентном забуференном формалине и после парафиновой проводки окрашивали гематоксилином и эозином, также по Ван-Гизону. На гистологических срезах проводили иммуногистохимическую реакцию с детекцией рецепторов андрогенов, эстрогена и прогестерона. Морфологическое исследование выполнено на базе Приморского института региональной патологии Владивостокского государственного медицинского университета.

Во время оперативного вмешательства по Мармару резецировали на протяжении 1,5–2 см. изолированные под оптическим увеличением от лимфатических и артериальных сосудов вены. Для исследования брали вены кремастерного и лозовидного сплетения, а также вены, сопровождающие семявыносящий проток, при их расширении. Таким образом, проводили сравнение морфологических изменений вен у одного и того же пациента на стороне поражения, из всех венозных бассейнов яичка, вовлеченного в патологический процесс. Необходимо отметить, что морфологические различия вен разных бассейнов были видны уже интраоперационно, при оптическом 4-кратном увеличении.

Результаты и обсуждение

За период с 1999 по 2004 гг. в ЦПСР ККЦОМД обследован 721 пациент с диагнозом варикоцеле. Возраст больных был от 12 до 19 лет. Структура уточненных диагнозов представлена в таблице 1.

У 277 (38,4%) выявили I ст. варикоцеле, у 165 (22,9%) – II ст. и у 220 пациентов (30,50%) – III ст., 27 больных (3,7%) имели двустороннее варикоцеле.

Тридцать два пациента (4,4%) обратились с рецидивом варикоцеле и/или послеоперационной водянкой оболочек яичка на стороне операции. Из них 23 человека (72%) – после операции по Иванисевичу (у 10 больных (43,5%) был рецидив варикоцеле, в 9 случаях (39,1%) – только водянка, в 4 (17,4%) – сочетание рецидива с водянкой яичка). После рентгенэндоваскулярного лечения рецидивное варикоцеле встретилось у 5 больных (15,6%). После лапароскопического вмешательства рецидив составил 4 случая (12,5%). Гипоплазией яичка процесс сопровождался в 41 случае (5,7%), что также является маркером дисплазии соединительной ткани.

При изучении отдаленных результатов операций, а также осмотре пациентов с рецидивами варикоцеле, оперированных в других лечебных учреждениях, было выявлено значительное число признаков, указывающих на дисплазию соединительной ткани в этой группе больных. Из анамнестических данных – встречаемость варикозной болезни у кровных родственников (матери или бабушки пациентов страдали варикозом нижних конечностей), наличие геморроя с осложнениями, болезней суставов, долихостеномелия, позднее наступление полового созревания. Как правило, при осмотре пациентов отмечалась долихостеномелия, гипермобильный синдром, косметический, торакодиафрагмальный синдромы, фимоз, наличие ВСД по гипотоническому типу.

Процентное соотношение рецидивов после различных способов лечения варикоцеле представлено на рисунке 1.

При изучении отдаленных результатов оперативного вмешательства и количества рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде (срок наблюдения от 1 года до 3 лет) выявлено следующее: в 1-й группе после операции Мармара было 2 рецидива (2,35%), после операции Мармара–Гольдштейна – рецидивов не наблюдалось; во 2-й группе (лапароскопическая окклюзия) – 6 (5,71%). 4 пациента из 2-й группы были повторно оперированы по Мармару, 2 – лапароскопически. Косметический результат операции был сравним в обеих группах. У всех 8 пациентов с рецидивным течением варикоцеле наблюдались признаки дисплазии соединительной ткани. Среди наиболее часто встречающихся проявлений НДСТ у пациентов с рецидивами варикоцеле был гипермобильный синдром (8 человек), долихостеномелия (7), торакодиафрагмальный синдром (5), вегетососудистая дистония (7), пролапс митрального клапана (5), гипоплазия яичка (6). В анамнезе у родственников – варикозное расширение вен нижних конечностей (7 пациентов). В общей сложности частота встречаемости признаков дисплазии колебалась от 7 до 16.

Уровень половых гормонов в крови локтевой вены и в контрольной группе, и в группе обследуемых находился в пределах референтных значений. В венах же лозовидного сплетения он превышал норму для эстрадиола и тестостерона более чем в 200 раз; концентрация прогестерона повышалась, но не столь значительно (табл. 2).

Результаты сравнения уровня тестостерона и эстрадиола в зависимости от степени выраженности варикоцеле показали, что уровень эстрадиола и тестостерона находится в прямой пропорциональной зависимости от степени тяжести варикоцеле, и если кратность превышения уровня этих гормонов в венах лозовидного сплеме-

Таблица 1

Структура уточненных диагнозов пациентов с варикоцеле (n=721)

Основной диагноз	n	%
I степень варикоцеле	277	38,40
II степень варикоцеле	165	22,90
III степень варикоцеле	220	30,50
Двустороннее варикоцеле	27	3,75
Рецидив варикоцеле и/или послеоперационная водянка оболочек яичка	32	4,45
Процесс сопровождался гипоплазией яичка	41	5,70

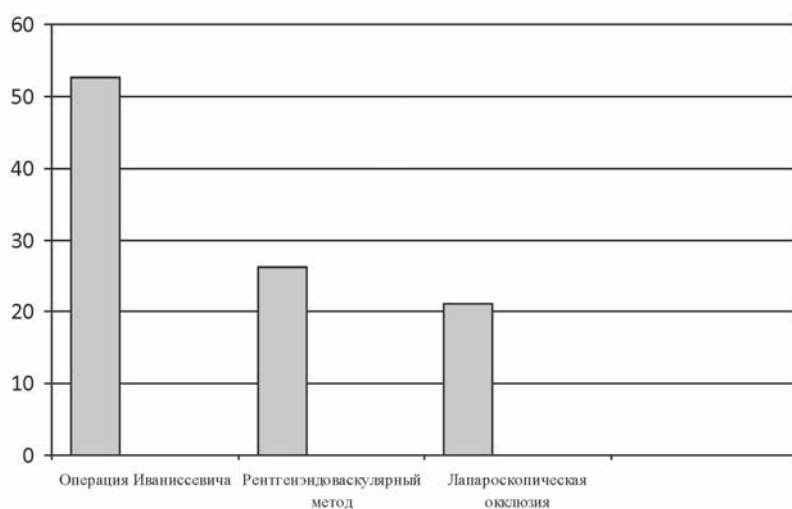


Рис. 1. Структура рецидивов варикоцеле после различных методов хирургического вмешательства

Таблица 2

Сравнительные результаты исследования концентрации половых гормонов у пациентов с варикоцеле (M±m)

Показатели	Референтные значения	Из локтевой вены	Из лозовидного сплетения	Кратность увеличения
Прогестерон, нг/мл	0,20–1,40	0,47±0,06	8,27±1,95	13,14±2,21
Эстрадиол, пг/мл	7,63–42,60	15,78±2,44	1349,37±97,64	205,91±95,29
Тестостерон, нг/мл	0,28–11,10	4,68±0,83	868,05±158,91	220,96±30,79

ния колеблется от 50 до 100 раз, это соответствует II степени тяжести варикоцеле, если более 100 раз – речь идет о III степени варикоцеле. Таким образом, определение уровня половых гормонов в крови лозовидного сплетения может стать дополнительным критерием степени тяжести варикоцеле наравне с клиническими критериями и данными УЗИ. Сопоставление значений уровня половых гормонов у больного в здоровой вене и пораженной позволило нам найти новую систему оценки степени тяжести заболевания варикоцеле (Способ диагностики степени тяжести варикоцеле и его рецидивирования. Патент РФ № 2403871 от 15 июня 2009 г. по заявке

№ 2009122704 от 15.06.2009 г., авт. Ю.А. Кравцов, З.А. Сичинава, И.А. Дуболазова, И.Н. Зайцева). В качестве маркеров застоя венозной крови при варикоцеле необходимо выбирать половые гормоны, вырабатываемые в яичке (тестостерон, эстрадиол). Данные по содержанию прогестерона оказались статистически недостоверными. При изучении уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов отмечено некоторое их снижение в крови, оттекающей от яичка, по-видимому, за счет потребления в тканях половой железы (гормонопения потребления).

При гистологическом исследовании операционного материала обнаруживалась типичная картина варикозного метаморфоза вен лозовидного сплетения: неравномерный склероз стенок с замещением мышечной оболочки и формированием адаптивных структур типа подушек Эбнера и Конти. Просвет сосудов неравномерно расширялся, толщина стенок самых крупных вен колебалась от 50 до 300 мкм. В участках истончения мышечная оболочка могла полностью отсутствовать, замещаясь соединительной тканью. Вены кремастерного сплетения, имеющие более выраженный мышечный слой, в меньшей степени подвергались варикозной трансформации. Все попытки иммуногистохимической верификации рецепторов к половым гормонам, выполняемые с соответствующим контролем для исключения ложноотрицательных результатов, на нашем материале к успеху не привели.

Заключение

У всех пациентов с рецидивом варикоцеле встречаются 7 и более признаков (маркеров) дисплазии соединительной ткани, что говорит о наличии у них синдрома НДСТ как причины развития рецидива. Дифференцированные формы (синдром Марфана, Элерса–Данло) у пациентов с варикоцеле нами не отмечены.

При наличии варикоцеле у пациента может повышаться уровень половых гормонов в крови лозовидного сплетения в десятки и сотни раз, что может служить объективным критерием степени выраженности варикоцеле.

Застой венозной крови в лозовидном сплетении и повышение уровня половых гормонов, особенно эстрогена и прогестерона, вызывает на первой стадии развития варикоцеле состояние гормонозависимой флебопатии, могущей претерпевать обратное развитие по мере

стабилизации и снижения уровня половых гормонов. У пациентов с дисплазией соединительной ткани флебопатия переходит в стадию необратимых изменений венозной стенки со значительным и стойким расширением просвета вен лозовидного сплетения. Возникающая в такой ситуации варикоцельная орхопатия приводит к изменениям в спермограмме.

У пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани и III стадией варикоцеле, а также при рецидивировании варикоза семенного канатика рекомендуем проводить микрохирургическую резекцию вен расширенного лозовидного сплетения по типу операции Мармара–Гольдштейна, которая является одним из наиболее радикальных способов оперативного вмешательства.

Литература

1. Агафонов В.Ф., Андрияшкин В.В., Богачев В.Ю. и др. Амбулаторная ангиология / под общ. ред. А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева. – М.: Литтерра, 2007. – 328 с.
2. Каплун И.Б., Крюков А.В., Решетов З.С. Варикозная болезнь вен нижних конечностей и геморрой при беременности // Амбулаторная хирургия. – 2006. – № 3. – С. 72–73.
3. Ким В.В. О причинах рецидива варикоцеле после операции Иванисевича // Урология и нефрология. – 1989. – № 3. – С. 66–69.
4. Кондаков В.Т. Андрологические аспекты варикоцеле у детей и подростков // Детская хирургия: научно-практический журнал. – 2000. – № 3. – С. 27–30.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Реальное Время, 2003. – 336 с.
3. Люлько А.В., Асимов А.С., Кондрат П.С. Варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле). – Душанбе: Ирфон, 1985. – 208 с.
4. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Дисплазия соединительной ткани как морфофункциональная основа формирования флебопатии и варикозной болезни // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 3. – С. 44–47.
5. Jagers D.C., Collins W.P., Milligan S.R. Potent inhibitory effects of steroids in an in vitro model of angiogenesis // J. Endocrinol. – 1996. – Vol. 150, No. 3. – P. 457–464.
6. Malkin C.J., Jones R.D., Jones T. et al. Effect of testosterone on ex vivo vascular reactivity in man // Clin. Sci. – 2006. – Vol. 111, No. 4. – P. 265–274.
7. Mashiah A., Berman V., Thole H.H. et al. Estrogen and progesterone receptors in normal and varicose saphenous veins // Cardio. Surg. – 1999. – Vol. 7, No. 3. – P. 327–331.

Поступила 25.06.2011