

Концентрация половых гормонов в лозовидном сплетении яичка у пациентов с варикоцеле

Concentrations of sex hormones in the pampiniform plexus of testicles in patients with varicocele

Kravtsov Ju.A., Makarov V.I.,
Sichinava Z.A., Polushin O.G.,
Dubolazova I.Ju.

The study of the levels of sex hormones in 35 patients with varicocele, underwent Marmar-Goldstein surgery, and 31 patients underwent surgery on the scrotum due to hydrocele, inguinal hernia, as well as other pathology of testicles.

The levels of hormones (testosterone, estradiol, progesterone) were measured in serum taken simultaneously from the cubital vein and the pampiniform plexus vein.

The highest level of sex hormones were observed in the veins of the pampiniform plexus in patients with varicocele, testosterone (1445.769 119.175 ng / ml) and estradiol (1528.519 137.238 pg / ml) levels were in more than 150 times higher than normal, concentration of progesterone (6.484 0.935 ng / ml) was increased not so significantly.

In the control group, increase of sex hormones level was not so significant – from sevenfold (progesterone) to 33 – fold (testosterone).

The pathogenesis of varicocele as a hormone-dependent phlebopathy is discussed.

Stagnation of blood in the pampiniform venous plexus and increase of sex hormones level, especially estrogen and progesterone, on the first stage of the development of varicocele can cause hormone-dependent phlebopathy, able to undergo reverse development according to stabilization and reduction of sex hormones level.

In patients with connective tissue dysplasia phlebopathy progresses into a phase of irreversible changes in the venous wall with a significant and persistent expansion of the lumen of the pampiniform plexus veins, which requires surgical intervention.

Authors offer a method of assessment of varicocele severity and possibility of its recurrence by the level of hormones in the venous blood.

Ю.А. Кравцов, В.И. Макаров, З.А. Сичинава, О.Г. Полушин,
И.Ю. Дуболазова

Владивостокский государственный медицинский университет, Городской центр амбулаторной хирургии, Владивосток

Описываемые в литературе патогенетические механизмы варикоцеле в основном сводятся к нарушению венозного оттока по левой почечной вене и к клапанной венозной недостаточности. В то же время некоторые авторы отмечают относительную редкость органических поражений почечной и тестикулярной вен у пациентов с варикоцеле [1]. Непосредственной причиной формирования варикоцеле считается повышенный приток артериальной крови к половым органам в период полового созревания, который выявляет несостоятельность структур стенки тестикулярной вены и ведет к дилатации лозовидного сплетения [1, 2]. Яичко, особенно левое, имеет более протяженное венозное русло, чем любая другая эндокринная железа: его длина сравнима с суммарной длиной вен предплечья и голени [3]. В патогенезе варикоцеле, как и в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей, важную роль может играть и дисплазия соединительной ткани [4].

В последние десятилетия в ангиологии активно обсуждается роль половых гормонов в ангиогенезе и регуляции тонуса сосудистой стенки [5-7]. Патогенез варикоцеле тесно

связан с половой функцией: расширение вен семенного канатика чаще всего возникает в возрасте от 16 до 30 лет, а пик заболеваемости приходится на 14-18 лет. После 40 лет частота варикоцеле снижается. Таким образом, динамика заболеваемости и прогрессирования варикоцеле соответствует физиологической динамике уровня тестостерона в крови у мужчин [8].

Целью настоящего исследования является оценка роли половых гормонов в качестве короткодистантных регуляторов тонуса сосудистой стенки в патогенезе варикоцеле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рандомизированное исследование было проведено в двух группах пациентов, оперированных в Городском амбулаторном хирургическом центре с 2008 по 2010 гг. одной и той же операционной бригадой. Первая (испытуемая) группа была представлена 35 мужчинами в возрасте от 15 до 54 лет, оперированных по поводу левостороннего варикоцеле. У них исследован уровень половых гормонов (тестостерона, эстрадиола и прогестерона) в крови, полученной из локтевой вены и венозного сплетения яичка. Для исключения влияния циклических

Таблица 1. Показатели среднего арифметического и ошибки среднего уровня половых гормонов в лозовидном сплетении, в контрольной выборке

Показатели уровней половых гормонов	Среднее арифметическое (M)	Ошибка среднего ($\pm m$)
Тестостерон лозовидного сплетения (нг/мл)	502,346	62,539
Эстрадиол лозовидного сплетения (пг/мл)	697,595	96,578
Прогестерон лозовидного сплетения (нг/мл)	2,306	0,201

Таблица 2. Сравнительные результаты исследования половых гормонов у пациентов с варикоцеле (испытуемая группа)

Гормон	Норма (референсные значения)	Концентрация в крови, M \pm m		Кратность увеличения концентрации, M \pm m
		из локтевой вены	из лозовидного сплетения	
Прогестерон, нг/мл	0,20-1,40	0,534 \pm 0,035	6,484 \pm 0,935	12,305 \pm 1,446
Эстрадиол, пг/мл	7,63-42,60	21,387 \pm 1,963	1528,519 \pm 137,238	149,910 \pm 18,872
Тестостерон, нг/мл	0,28-11,10	12,994 \pm 0,110	1445,769 \pm 119,175	163,989 \pm 16,919

Таблица 3. Сравнительные результаты исследования половых гормонов у пациентов с грыжами и водянками яичка (контрольная группа)

Гормон	Норма (референсные значения)	Концентрация в крови, M \pm m		Кратность увеличения концентрации, M \pm m
		из локтевой вены	из лозовидного сплетения	
Прогестерон, нг/мл	0,20-1,40	0,546 \pm 0,040	2,306 \pm 0,201	7,140 \pm 1,091
Эстрадиол, пг/мл	7,63-42,60	29,958 \pm 1,960	697,595 \pm 96,578	21,785 \pm 2,259
Тестостерон, нг/мл	0,28-11,10	15,444 \pm 0,939	502,346 \pm 62,539	33,938 \pm 3,622

изменений гормонального фона забор крови из указанных венозных бассейнов проводили одновременно во время микрохирургической варикоцелэктомии по способу Мармара-Гольдштейна в собственной модификации. Надмошончный доступ осуществлялся в направлении перпендикулярном проекции семенного канатика, по переходной складке между мошонкой и паховой областью (удостоверение на рацпредложение патентного отдела ВГМУ № 2709 от 16.01.2008 г.). Во вторую (контрольную) группу был включен 31 человек в возрасте от 16 до 58 лет, оперированных по поводу патологии яичек, не связанной с варикоцеле: водянка оболочек, паховая грыжа и др. Концентрацию гормонов определяли на базе лаборатории «Тафи-диагностика» методом электрохемиллюминесценции, на аппарате Elecsis 2010. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney) для сравнения двух независимых выборок оценивался с помощью компьютерной программы анализа данных – Statistica 7.0. Корреляционный анализ данных

проводился с помощью непараметрического критерия ранговой корреляции Спирмена (R). Работа выполнена на базе Городского центра амбулаторной хирургии Владивостока и хирургического отделения Краевого клинического центра охраны материнства и детства (Владивосток).

Операционный материал (вены кремастерного и лозовидного сплетений) фиксировали в 10%-ном забуференном формалине и после парафиновой проводки окрашивали гематоксилином и эозином, и 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровни половых гормонов в крови, взятой из локтевой вены и в контрольной группе (тестостерон 15,444 \pm 0,939 нг/мл; эстрадиол 29,958 \pm 1,960 пг/мл; прогестерон

0,546 \pm 0,040 нг/мл), и в группе испытуемых (тестостерон 12,994 \pm 0,110 нг/мл; эстрадиол 21,387 \pm 1,963 пг/мл; прогестерон 0,534 \pm 0,035 нг/мл), находились в пределах референсных значений, которые прилагались к анализатору Elecsis 2010. В первой группе (испытуемых пациентов) в крови вен лозовидного сплетения концентрация эстрадиола составила 1528,519 \pm 137,238 пг/мл и тестостерона 1445,769 \pm 119,175 нг/мл и превышала норму более чем в 150 раз; концентрация прогестерона (6,484 \pm 0,935 нг/мл) повышалась, но не столь значительно (таблица 1).

Проводя дальнейшее сравнение уровней повышения половых гормонов, была определена кратность его повышения в крови вен лозовидного сплетения, по сравнению с содержанием в кубитальной вене, путем деления этих результатов. В таблице 2 представлены сравнительные данные по соотношению половых гормонов с референсными значениями и между собой у больных с варикоцеле.

В контрольной группе уровень повышения половых гормонов был не столь значимым – от семикратного (прогестерон) до 33 – кратного (тестостерон) (таблица 3).

Таблица 4. Анализ достоверности различий показателей половых гормонов в испытуемой и контрольной выборке по непараметрическому критерию Манна-Уитни

Шкалы	Сумма рангов экспериментальной группы	Сумма рангов контрольной группы	U	Z	p
Тестостерон локтевой	1050,500	1227,500	384,5000	-2,18174	0,029129
Тестостерон лозовидный	1582,000	696,000	200,0000	4,50181	0,000007
Тестостерон кратность	1594,000	684,000	188,0000	4,65271	0,000003
Эстрадиол локтевой	998,500	1279,500	332,5000	-2,83564	0,004574
Эстрадиол лозовидный	1509,000	769,000	273,0000	3,58384	0,000339
Эстрадиол кратность	1661,000	617,000	121,0000	5,49523	0,000000
Прогестерон локтевой	1204,500	1073,500	538,5000	-0,245210	0,806294
Прогестерон лозовидный	1458,000	820,000	324,0000	2,942523	0,003256
Прогестерон кратность	1478,000	800,000	304,0000	3,194021	0,001403
Прогестерон кратность	1478,000	800,000	304,0000	3,194021	0,001403

где U – значение критерия Mann-Whitney, P – коэффициент значимости, уровень значимости при $p < 0,05$

Таблица 5. Корреляционный анализ данных показателей половых гормонов испытуемой выборки по критерию Спирмена

Шкалы	P
Тестостерон (кратность повышения в венах лозовидного сплетения) и прогестерон из локтевой вены	-0,026665*
Эстрадиол (лозовидное сплетение) и возраст	0,032242*

Уровень значимости $p < 0,05$, * – слабая связь ($0,01 < p < 0,05$), ** – сильная связь ($p < 0,01$)

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: если кратность превышения уровня этих гормонов в венах лозовидного сплетения колеблется от 50 до 100 раз, то это соответствует II степени тяжести варикоцеле, если более чем в 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 [9].

Для статистического анализа достоверности результатов исследования был выбран критерий Манна-Уитни, исходя из того, что после проверки выборки на закон распределения, мы пришли к выводу, что

данные не описываются законом Гаусса. В этом случае целесообразно применять критерий Манна-Уитни, который является относительно робастным (устойчивым) к эффективности и к наличию в выборке аномальных измерений.

Анализ показателей уровня тестостерона выявил высокую значимость уровня достоверности по критерию Манна-Уитни, уровень половых гормонов, взятых из локтевой вены в контрольной группе достоверно выше, чем в испытуемой (таблица 4).

В таблице 5 представлены данные корреляционного анализа по критерию Спирмена.

Проанализировав данные уровня прогестерона и тестостерона, мы обнаружили, что присутствует обратная корреляционная слабая связь между уровнем прогестерона в локтевой вене и соотношением показателей тестостерона. Низкий уровень прогестерона в локтевой вене обуславливает повышение показателя соотношения уровней тестостерона.

При изучении уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в кро-

ви, оттекающей от яичка, отмечено незначительное снижение их уровня, по-видимому, за счет потребления в тканях этой половой железы (гормонотения 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 расширился, 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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Венозная система яичка является важным фактором регуляции уровня гормонов, вырабатываемых этой половой железой. При варикоцеле нами обнаружено значительное повышение концентрации прогестерона, эстрадиола и тестостерона в венах лозовидного сплетения яичка, особенно выраженное с левой стороны, где свою роль мог играть «артерио-мезентериальный пинцет», выполняющий роль дополнительного клапана. Известно, что левая почечная вена длиннее, чем правая, на протяжении 1,5–2 см проходит между аортой и верхней брыжеечной артерией и может здесь сдавливаться передаточной пульсацией указанных сосудов. Этим фактом объясняют преимущественно левостороннюю локализацию патологических изменений при этом заболевании.

Повышение уровня прогестерона в общем кровяном русле приводит к понижению показателя соотношения тестостерона в общем кровяном русле и венах лозовидного сплетения. Прогестерон, это гормон, обеспечивающий ангиогенез и расширение венозной сети, таким образом, его относительное снижение в периферическом кровяном русле у мужчин с варикоцеле не обеспечивает, на наш взгляд, условий для достаточного развития коллатералей и хорошего венозного оттока из яичка.

Отсюда можно сделать вывод,

что существует относительная изолированность системы кровоснабжения яичка от общего кровяного русла, по-видимому, за счет наличия клапанности, свойств депонирования и слабого развития анастомозов. А так же этот факт предопределяется разным анатомическим строением периферических вен и вен лозовидного сплетения, у которых венозная стенка более тонкая относительно кремаштерных вен и легче подвержена дилатации.

Таким образом, на выходе венозной системы левого яичка формируется своеобразный клапан-регулятор, который наиболее эффективно действует в вертикальном положении (в состоянии бодрствования), он сужает просвет яичковой вены и препятствует току крови, насыщенной половыми гормонами; в положении лежа (во сне) степень компрессии снижается. Последним фактом в определенной мере можно объяснить утренние «пики» повышения тестостерона сыворотки крови, забор крови на исследование которого рекомендуется именно в утренние часы для определения максимума концентрации.

Высокие концентрации половых гормонов, особенно в период полового созревания, могут приводить к недостаточному связыванию тестостерона белками плазмы. При этом анатомическое строение венозной системы яичка обуславливает ее от-

носительную замкнутость и способность депонировать определенную массу гормонально насыщенной крови, оттекающей от семенников. Этот факт предопределяется разным анатомическим строением периферических вен и вен лозовидного сплетения, у которых венозная стенка более тонкая относительно кремаштерных вен и легче подвержена дилатации. Вены лозовидного сплетения в силу эмбриологических причин относятся к сосудам со «слабым типом» развития мышечной оболочки и менее устойчивы к повышению кровяного давления, чем вены кремаштерного сплетения. Благодаря такому строению они могут сильно расширяться и выполнять депонирующую функцию [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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, что требует проведение оперативного вмешательства. ■

Ключевые слова: варикоцеле, половые гормоны, венозная стенка.

Keywords: varicocele, sex hormones, venous wall.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондаков В.Т. Андрологические аспекты варикоцеле у детей и подростков // Детская хирургия. 2000. № 3. С. 27-30.
2. Ким В.В. О причинах рецидива варикоцеле после операции Иванисевича // Урология и нефрология. 1989. №3. С.66-69.
3. Shafik A., Mofatah A., Olfat S., Mohi-el-Din M., el-Sayed A. Testicular veins: anatomy and role in varicocelegenesis and other pathologic conditions // Urology. 1990. Vol.35. P.175-182.
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, № 3. P. 457-464.
6. Malkin C.J., Jones R.D., Jones T.H., Channer K.S. Effect of testosterone on ex vivo vascular reactivity in man // Clin. Sci. 2006. Vol.111, № 4. P. 265-274.
7. Mashiah A., Berman V., Thole H.H., Rose S.S., Pasik S., Schwarz H., Ben-Hur H. Estrogen and progesterone receptors in normal and varicose saphenous veins // Cardio. Surg. 1999. Vol. 7, № 3. P. 327-331.
8. Люлько А.В., Асимов А.С., Кондрат П.С., Варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле). Душанбе: Изд-во «Ирфон», 1985. 208 с.
9. Кравцов Ю.А., Сичинава З.А., Дуболазова И.А., Зайцева И.Н. Способ диагностики степени тяжести варикоцеле и его рецидивирования. / Патент РФ № 2403871 от 15 июня 2009 г. по заявке № 2009122704 от 15.06.2009г.
10. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология, 2-е изд., доп. и перер. М.: Реальное Время, 2003. 336 с.