

Модель варикозного расширения вен малого таза в хроническом эксперименте

А.Ю. Цуканов¹, Н.В. Рудченко¹, Д.С. Ахметов¹, С.Ф. Алябушев²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия

² БУЗОО «БСМП №2»; г. Омск, Россия

Сведения об авторах:

Цуканов А.Ю. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, г. Омск, e-mail: autt@mail.ru

Tsukanov A.Yu. – Dr. Sc., professor, chief of the Department of Surgery and Urology OSMU, Omsk, e-mail: autt@mail.ru

Рудченко Н.В. – аспирант кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, г. Омск, e-mail: nrudrus@gmail.com

Rudchenko N.V. – postgraduate of the Department of Surgery and Urology OSMU, Omsk, e-mail: nrudrus@gmail.com

Ахметов Д.С. – аспирант кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, г. Омск, e-mail: dsahmetov@gmail.com

Achmetov D.S. – postgraduate of the Department of Surgery and Urology OSMU, Omsk, e-mail: dsahmetov@gmail.com

Алябушев С.Ф. – врач-уролог БУЗОО «ГКБСМП №2» г.Омск, e-mail: alyabushev1992@mail.ru

Alyabushev S.F. – urologist of emergency hospital №2, 644046, Omsk, e-mail: alyabushev1992@mail.ru

Актуальность диагностики и лечения варикозного расширения вен малого таза продолжает оставаться высокой. В последние годы отмечается усиление интереса к феномену расширенных вен мочевого венозного сплетения как флебологов, так и урологов [1,2]. На основании эпидемиологических исследований доказано, что заболеваемость вен малого таза имеют тенденцию к росту [3]. Частота встречаемости указанной патологии колеблется от 6 до 15%. В развитых странах от 15 до 40% взрослого населения имеют заболевания венозной системы. В России различными формами варикозной болезни (ВБ) страдают более 30 млн человек, при этом у женщин частота ВБ достигает 40%, у мужчин – 20% [3]. К настоящему моменту накоплены знания по анатомическим предпосылкам развития варикозной болезни вен малого таза (ВБМТ) (прямохождение человека, и сложившееся в связи этим строение системы вен таза в виде сплетения), изменения образа жизни, в том числе гиподинамия [4].

Г.З. Инасаридзе выделил 2 типа строения мочевого венозного сплетения: сетевидный и концентрированный (магистральный) [5]. Н.В. Куренной описывает 3 типа строения мочевого венозного сплетения: сетевидный, концентрированный (магистральный) и переходный [6]. Рядом автором значительная роль в

развитии ВБ отводится комплексу генетически обусловленных факторов, что косвенно подтверждается увеличением частоты варикоза как в целом в стране, так и у больных с дисплазией соединительной ткани [4,7]. Знаменательным является тот факт, что в 2013 году Российская ассоциация флебологов впервые включила в клинические рекомендации раздел о варикозной болезни малого таза (ВБМТ) у женщин в связи с большей ее изученностью [8].

Впервые гипотеза о роли венозного полнокровия в развитии различных заболеваний органов малого таза была высказана еще в 1869 г. Е. Posner [9]. Однако данная гипотеза основывалась на знаниях о патофизиологическом значении венозной гиперемии, заключающейся в гипоксии органов малого таза, микротромбообразовании, разрушении эндотелия с последующей миграцией лейкоцитов через венозную стенку, повреждении тканей [9].

Указанная роль ВБМТ в развитии различных патологических процессов основывается либо на общих патофизиологических закономерностях, либо на основе клинических исследований, носящих наблюдательный характер. Таким образом, если с точки зрения констатации факта отрицательного влияния ВБМТ, (в целом, на развитие патологических процессов (таких как воспаление, гипоксия, тромбообразование, дистро-

фия) существует единое мнение, то в части определения степени этого влияния и оценки эффективности различных методов лечебного воздействия на ВБ представляется необходимым изучение этой проблемы в условиях хронического эксперимента.

В доступной литературе нами найдены единичные публикации, касающиеся моделирования венозного полнокровия в хроническом эксперименте. Так, в базе данных PubMed по запросам pelvic varicose model, varicose model найдены единичные работы, в которых представлены данные о венозном полнокровии малого таза у самок, а упоминаний об использовании мужских особей в качестве лабораторных животных не найдено. Задача осложнялась еще и тем, что млекопитающие не страдают варикозом, как таковым.

Необходимо отметить, что известна роль прогестерона в развитии варикозного расширения вен, включая вены малого таза, у женщин [10-12]. В связи с тем, что биохимическая структура рецепторов у женщин и мужчин в клетках одинакова, чувствительность к прогестерону также одинакова. Поэтому представляется логичным, что воздействие данного гормона на стенку вен в мужском организме фактически останется тем же. С этих позиций для создания стойкого венозного полнокровия у кроликов-самцов нами и был использован именно этот гормон.

Целью работы явилось создание модели стойкого венозного полнокровия малого таза в хроническом эксперименте у животных мужского пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделирование хронического венозного полнокровия малого таза было осуществлено на 28 половозрелых кроликах самцах породы «Серый великан», с начальной массой от 2,6 до 3,2 кг. Животных содержали в отдельном помещении в клетках с металлической решеткой с основой из дерева в условиях регулируемого искусственного освещения, температура воздуха составляла в среднем 25°C, кролики получали полнорационный брикетированный комбикорм и питьевую фильтрованную воду без ограничений. Условия содержания животных и порядок работы с ними строго соответствовали законодательству Российской Федерации, положениям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», требованиям и рекомендациям «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных».

Животные были рандомизированы в три группы. Первая группа (n=4) – группа контроля: животные не являлись объектом воздействия и выполняли функцию предоставления материала с нормальной анатомией. Вторая группа (n=12) – производили моделирование венозного полнокровия в малом тазу по разработанному способу. Третья группа (n=12) – животным производили лишь пересечение срединной крестцовой вены, без введения прогестерона.

Способ моделирования венозного полнокровия в малом тазу заключался в следующем: кроликов фиксировали в положении на спине с разведенными конечностями. После обработки операционного поля первомуру под комбинированным обезболиванием (премедикация – атропин 0,1% подкожно, кетамин 50 мг/кг внутримышечно) выполняли срединную лапаротомию. Мобилизовали сигмо-

видную и проксимальный отдел прямой кишки до уровня входа в малый таз. Выделяли и пересекали между двумя лигатурами срединную крестцовую вену (v. sacralis mediana) (рис. 1). Рану брюшной стенки ушивали послойно. В послеоперационном периоде внутримышечно вводили 1 мл гентамицина вне зависимости от массы животного в течение 7 суток, дополнительно парентерально вводили 0,2 мл 1% раствора прогестерона в сутки в течение 30-ти суток, начиная за сутки до пересечения v. sacralis mediana. Все манипуляции проводили с соблюдением правил асептики и антисептики. Описанная методика запатентована авторами в России [13].

Вывод из эксперимента животных группы контроля производили через 30 дней с момента начала эксперимента. Вывод животных второй и третьей групп осуществляли следующим образом. В каждой группе животные были разделены на три подгруппы соответственно срокам вывода (А, В, С) (n=4), которые были выведены из эксперимента через 30, 90 и 180 дней с момента начала эксперимента в соответствии с рекомендациями IACUC посредством введения кетамина по 50 мг/кг внутримышечно с последующим смещением шейных позвонков.

Всем животным до начала эксперимента и при выводе из него были проведены дуплексное сканирование вен малого таза (фиксировали диаметр вен малого таза, регистрировали индуцированный путем мануальной компрессии брюшной полости рефлюкс крови (значимым считали рефлюкс более 1 сек)). После вывода



Рис. 1. Этап операции. Срединная крестцовая вена выделена и взята на держалки

животного из эксперимента проводили полную аутопсию, вводили рентгенконтрастное вещество «Урографин» 76% во внутреннюю подвздошную вену с последующим проведением флебографии подвздошных сосудов в прямой проекции.

При обработке цифровых значений использованы непараметрические критерии. Анализ проводили с применением программы Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой группе (контроль) получены следующие результаты: средняя ширина срединной подвздошной вены составила 5,1 мм, левой общей подвздошной и правой общей подвздошной 3,0 мм. Вены парапростатического сплетения – 1,5 мм (рис. 2А). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) рефлюкс не регистрировался, вены малого таза не визуализировались.

Во второй группе (основная) подгруппы А через 30 дней после начала эксперимента регистрировали расширенные вены парапростатического сплетения (рис. 2В),



Рис. 2. Флебограмма малого таза, 30 дней после начала эксперимента.

А. Группа 1, вены парапростатического сплетения не расширены, визуализируется срединная крестцовая вена.

В. Группа 2, парапростатические вены расширены, диаметр сравним с диаметром общих подвздошных вен. Вены указаны стрелками

расширенные вены малого таза, наличие значимого венозного рефлюкса. Через 90 и 180 дней (подгруппы В и С соответственно) полученный эффект сохранялся (рис. 3А,В). Результаты исследований приведены в таблице 1. Так, с момента формирования стойкого расширения по данным УЗИ диаметр вен не изменился с 30-е по 180-е сутки и составил 3,8-3,93мм ($X^2=3,0$ $p=0,2231$), что более, чем в два раза превышает нормальные значения для этого животного.

При флебографии во второй группе отмечено стабильное стойкое увеличение диаметра вен с 1,5 до 4,0-4,1 мм на протяжении всего эксперимента ($X^2=13,0$ $p=0,046$). В то время, как в третьей группе (сравнения) при

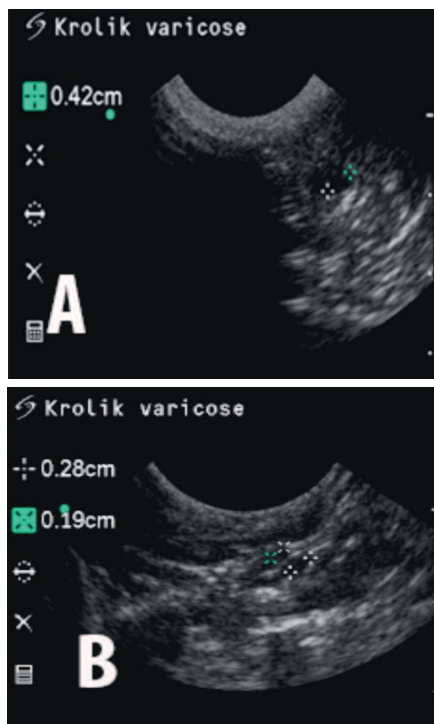


Рис. 3. Ультразвуковые сканограммы вен малого таза, 90 суток после начала эксперимента. А. Группа 2, вены таза расширены до 0,42см; В. Группа 3, расширение вен малого таза до 0,28 см.

составимом (относительно второй группы) увеличении диаметра парапростатических вен к 30-м суткам (до 3,90 и 3,83 мм соответственно, при $p=0,513$) к концу эксперимента отмечено значительное уменьшение диаметра вен практически до исходных значений: с 1,5 мм до 3,9 – 2,7 – 1,77 мм (в динамике: $X^2=7,64$ $p=0,0542$, $p=0,0463$). Разница в диаметрах парапростатических вен между второй и третьей группами на 90 и 180 сутки была статистически значимой ($p=0,0495$ и $p=0,0463$ соответственно). В третьей группе через 30 дней после начала эксперимента при выполнении контрольных исследований регистрировали изменения в целом соответствующие таковым во второй группе, отмеченные в аналогичный период наблюдения. Однако через 90 дней диаметр вен парапростатического сплетения и вен малого таза уменьшился значительно: с 3,70 до 2,73 мм, при $X^2=6,0$ $p=0,0143$ (рис. 3). Также отсутствовал и венозный рефлюкс. На 180-е сутки от начала эксперимента у животных этой группы полностью компенсировался внутритазовый венозный кровоток, диаметр вен соответствовал норме (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было указано ранее, данных о проведении эксперимента, аналогично авторскому, позволившего создать стойкую варикозную болезнь вен малого таза на достаточно большом отрезке времени вообще и у самцов в частности, в доступной литературе найдено не было. Указания на моделирование венозного полнокровия ограничивались острым эксперимен-

том или же сроками сохранения венозного полнокровия до 1 месяца [9].

Созданная модель венозного полнокровия в эксперименте обеспечивает стойкую структурно закреплённую варикозную трансформацию вен малого таза [16]. При этом изолированное создание препятствия кровотоку не приводило к искомому результату. Внутритазовый венозный кровоток компенсировался полностью. Формирование стойкого венозного полнокровия стало возможным благодаря токсическому воздействию прогестерона на венозную стенку в момент перестройки венозной системы малого таза. Важно подчеркнуть, что введение прогестерона осуществляли только в первый месяц после созданной хирургическим путем регионарной флебогипертензии. Такое воздействие лишь в ближайшем послеоперационном периоде оказалось достаточным для формирования и сохранения варикоза малого таза на всем протяжении эксперимента без тенденции к уменьшению последнего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемая модель может быть использована для изучения в хроническом эксперименте патофизиологических эффектов регионарного венозного полнокровия на возникновение и течение патологических процессов в органах и тканях малого таза, в частности у мужских особей, а так же для изучения эффективности потенциальных лечебных воздействий как на сам варикоз малого таза, так и патологические процессы, протекающие на его фоне. ■

Таблица 1. Сравнительные измерения диаметра парапростатических вен в динамике по группам

Показатель	Интактные животные	30 дней		90 дней		180 дней		p	
	1 группа	2 группа	3 группа	2 группа	3 группа	2 группа	3 группа	2 группа	3 группа
Флебография (диаметр парапростатических вен, мм)	1,53	3,83	3,90	4,17	2,70	4,10	1,77	$X^2= 13,0$ $p=0,046$	$X^2= 7,64$ $p=0,0542$
Уровень p при сравнении между группами	–	0,513		0,0495		0,0463		–	–
УЗ-исследование (рефлюкс, да/нет)	нет	да	да	да	нет	да	нет	–	–
Доплерография (диаметр парапростатических вен, мм)	Не визуализированы	3,80	3,70	3,93	2,73	3,93	Не визуализированы	$X^2= 3,0$ $p=0,2231$	$X^2= 6,0$ $p=0,0143$
Уровень p при сравнении между группами	–	0,383		0,050		–		–	–

Ключевые слова: варикозная болезнь вен малого таза, хронический эксперимент, модель варикозного расширения вен малого таза.

Key words: pelvic varicose veins, chronic experiment, pelvic varicose model.

DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-1-28-31

Резюме:

Введение. Варикозная болезнь вен малого таза у мужчин малоизученная проблема, однако общеизвестна роль венозного полнокровия в развитии ряда урологических заболеваний. Необходимость исследования данной патологии в первую очередь объясняется растущей распространенностью ее среди мужчин.

Цель исследования: создание модели стойкого венозного полнокровия малого таза в хроническом эксперименте у животных мужского пола.

Материалы и методы. В хроническом эксперименте использовано 26 кроликов-самцов, рандомизированных в 3 группы: группа 1 (n=4) – предоставление анатомического материала с нормальной анатомией; группа 2 (n=12) – моделирование стойкого венозного полнокровия путем пересечения срединной крестцовой вены с дополнительным парентеральным введением раствора прогестерона; группа 3 (n=12) – только пересекали срединную крестцовую вену. Критериями создания варикоза считали увеличенный диаметр тазовых вен, наличие рефлюкса при ультразвуковом исследовании, расширенные тазовые и парапростатические вены при флебографии.

Результаты. По результатам оценки ультразвуковых, рентгенологических и морфологических параметров полученных через 1, 3, 6 месяцев в группе 2 сохранялось венозное полнокровие на протяжении всего эксперимента, в группе 3 – к 6 месяцу варикозное расширение вен полностью нивелировалось.

Обсуждение. Таким образом, воздействие прогестерона на стенку вены в момент ее перестройки имело определяющее значение в создании стойкого варикоза малого таза в эксперименте.

Выводы. Модель может быть использована в экспериментальной урологии для изучения роли хронического венозного полнокровия в течении и возникновении урологических заболеваний на его фоне, также данная модель может быть использована для проведения доклинических исследований лекарственных средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Model of pelvic varicose veins in a chronic experiment

A.Yu. Tsukanov, N.B. Rudchenko, D.S. Akhmetov, S.F. Alyabushev

Introduction. Varicose pelvic disease in men is a little-studied problem, but the role of the varicose in the development of a number of urological diseases is well known. The need to study this pathology is primarily due to its growing prevalence among men.

Objective: to create a model of persistent varicose of the pelvis in a chronic experiment in male animals. Materials and methods. In the chronic experiment, 26 male rabbits were used, randomized into 3 groups: Group 1 (n = 4) - provision of anatomical material with normal anatomy; Group 2 (n = 12) - modeling of persistent varicose by crossing the v.sacralis mediana with additional parenteral administration of a progesterone solution; Group 3 (n = 12) - only crossed the v.sacralis mediana. Criteria for the creation of varicose veins were considered an enlarged diameter of the pelvic veins, the presence of reflux by ultrasound, and extended pelvic and paraprostatic veins during phlebography.

Results. According to the results of the evaluation of ultrasound, radiological and morphological parameters obtained after 1, 3, 6 months in group 2, varicose remained throughout the experiment, in group 3 - by 6 months the varicose veins completely leveled.

Discussion. Thus, the effect of progesterone on the wall of the vein at the time of its restructuring was of decisive importance in creating persistent pelvic varicosity in the experiment.

Conclusion. The model can be used in experimental urology to study the role of chronic pelvic varicose in the course and occurrence of urological diseases against its background, this model can also be used for preclinical studies of drugs.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Капто А.А., Жуков О.Б. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(2): 10-19.
- Цуكانов Ю.Т., Цуكانов А.Ю., Левданский Е.Г. Поражение тазовых органов при вторичном варикозном расширении вен малого таза. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2015;21(2): 94-100.
- Хоменко Н.Е., Восканян Ю.Э., Гаспарян С.А. Варикозная болезнь вен малого таза: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология* 2006;(6):8-10
- Гаврилов, С.Г., Бутенко О.И., Черкашин М.А., Варикозная болезнь вен малого таза: современное состояние проблемы. *Анналы хирургии* 2003;(1):7-12
- Inasaridze G.Z. Kraynie tipy izmenchivosti mochepolovogo vnozognogo spluteniya i ih klinicheskoe znachenie: dis... д-ра мед. наук; 1940.
- Куренной Н.В., Особенности строения мочепоолового венозного сплетения: автореф. дис. ... канд. мед. наук; Киев, 1967. 18 с.
- Цуكانов Ю.Т., Цуكانов А.Ю. Дисплазия соединительной ткани как морфофункциональная основа формирования флебопатии и варикозной болезни. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2002;1(3 (5)): 44-47.

- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арutyunov Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и осложнений. *Флебология* 2013;(4, выпуск 2):1-52
- Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В., Андрология СПб.: Медиа Пресс;1999. 431 с.
- Зароченцева Н.В., Титченко Л.И., Титченко Ю.П., Меньшикова Н.С., Кашина Е.С. Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовых болей. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2011;(3):61-64.
- Цуكانов Ю.Т., Цуكانов А.Ю., Баженов В.Н., Корниенко И.Ф., Василевич В.В. Медикаментозная коррекция негативных флеботропных эффектов гормонозаместительной терапии у женщин. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2009;15(3):87-91.
- Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *ClinHemorheolMicrocirc* 2005; 33(4): 309 - 319.
- Цуكانов Ю.Т., Цуكانов А.Ю., Рудченко Н.В., Ахметов Д.С., Алябушев С.Ф., Васильева А.В. Способ создания стойкого венозного полнокровия в малом таза у лабораторных животных. Патент РФ № 2612832, 13.03.2017

REFERENCES (1-11, 13)

- Kapto A.A., Zhukov O.B. Varikoznaya bolezn malogo taza u muzhchin (obzor literaturyi). [Varicose veins in the male small pelvis (a review of literature)]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2016;17(2): 10-19.
- Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Levdanskiy E.G. Porazhenie tazovykh organov pri vtorichnom varikoznom rasshirenii ven malogo taza. [The disorders of the pelvic organs with secondary varicose veins of the pelvis]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* 2015;21(2): 94-100.
- Homenko N.E., Voskanyan Yu.E., Gasparyan S.A. Varikoznaya bolezn ven malogo taza: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie. [Small pelvic varicosity: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment Original Articles]. *Akusherstvo i ginekologiya* 2006;(6):8-10
- Gavrilov, S.G., Butenko O.I., Cherkashin M.A., Varikoznaya bolezn ven malogo taza: sovremennoe sostoyanie problemy. [Varicose venous disease of the small pelvis: State-of-the-art]. *Annalyi hirurgii* 2003;(1):7-12
- Inasaridze G.Z. Kraynie tipy izmenchivosti mochepolovogo vnozognogo spluteniya i ih klinicheskoe znachenie: Dr Med Sci [dissertation]; 1940.
- Kurennoy N.V., Osobennosti stroeniya mochepolovogo vnozognogo spluteniya: Cand Med Sci [thesis]; Kiev, 1967. 18 s.
- Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu. Displaziya soedinitelnoy tkani kak morfofunktsionalnaya osnova formirovaniya flebopatii i varikoznoy boleznii. [Connective tissue dysplasia as a morphofunctional

- Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. i dr. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. *Flebologiya* 2013;(4,vyipusk 2):1-52
- Tiktinskiy O.L., Mihaylichenko V.V., Andrologiya. SPb.: Media Press;1999. 431 p.
- Zarochentseva N.V., Titchenko L.I., Titchenko Yu.P., Mentshikova N.S., Kashina E.S. Primenenie Flebodia 600 u patients with small pelvic varices and pelvic pain syndrome]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2011;(3):61-64.
- Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Bazhenov V.N., Kornienko I.F., Vasilevich V.V. Medikamentoznaya korrektsiya negativnykh flebotropnykh effektov gormonozamestitelnoy terapii u zhenshin. [Drug-mediated correction of negative phlebotropic effects of hormone replacement therapy in women] *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* 2009;15(3):87-91.
- Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *ClinHemorheolMicrocirc* 2005; 33(4): 309 - 319.
- Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Rudchenko N.V., Akhmetov D.S., Alyabushev S.F., Vasileva A.V. Sposob sozdaniya stoykogo vnozognogo polnokroviya v malom tazu u laboratornykh zhivotnykh. Patent RF N 2612832, 13.03.2017