

Ремоделирование сосудов как проявление компенсаторных процессов при варикоцеле разной степени выраженности

Э.С. Севергина¹, Л.О. Севергина¹, Л.М. Рапопорт², Ю.Л. Рапопорт², Т.И. Дерунова³

¹Кафедра патологической анатомии и

²кафедра урологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

³кафедра детской хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Любовь Олеговна Севергина losevergina@gmail.com

Исучены биоптаты детей с разной степенью выраженности варикоцеле и показана возможность развития процесса ремоделирования стенок вен различного типа при данном заболевании. Наиболее характерными были изменения строения стенок вен 3-го типа, в которых мы обнаружили многочисленные фиброзно-мышечные валики; в стенках более крупных вен как 1-го, так и 2-го типов наблюдались явления артериализации. Данные процессы являются проявлением адаптивного ответа на повышение венозного давления и направлены на улучшение гемодинамики яичка.

Ключевые слова: варикоцеле, ремоделирование сосудов

Vascular remodeling as compensatory changes in different degrees of varicocele

E.S. Severgina¹, L.O. Severgina¹, L.M. Rapoport², Yu.L. Rapoport², T.I. Derunova³

¹Department of Morbid Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³Department of Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

We investigated biosises obtained from children with different varicocele stages and showed the possibility of remodeling development in different type vein walls. Most typical changes were found in the third type vein walls – multiple rolls, composed of muscular and collagen bundles; in the larger first and second type veins markers of arterialization were seen. These processes are the manifestations of adaptive response, which is connected with elevated venous pressure; they can improve testicular hemodynamic.

Key words: varicocele, vascular remodeling

С 80-х годов прошлого столетия и вплоть до настоящего времени термин «ремоделирование сосудов» часто используется для обозначения практически любого изменения в сердечно-сосудистой системе, т. е. неоправданно широко. Это связано с тем, что даже сейчас нет четкого определения данного понятия. Наиболее полная трактовка этого термина приводится С.Н. Поливодой и А.А. Черепком [1], которые предлагали понимать под ремоделированием сосудов всякое изменение структурно-функционального состояния как анатомического образования в целом, так и отдельных элементов сосудистой стенки. Кроме того, дефиниции этого процесса даны в публикации А.Д. Багмета [2], где в качестве однозначной причины ремоделирования стенок сосудов называется длительное изменение гемодинамики. Практически во всех работах, посвященных этой проблеме, авторы рассматривают процесс ремоделирования при таких сосудистых патологиях, как атеросклероз, гипертоническая

болезнь или поражения артерий воспалительного характера. Что же касается возможности ремоделирования стенок вен, то исследований, посвященных данной тематике, крайне мало. В этой связи обращает на себя внимание публикация P. Zilla et al. [3], где на экспериментальном материале (приматы) изучались возможности изменений в венозных имплантах (*v. saphena magna*) в коронарной и бедренной артериях. По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) и морфологического исследования, через 24 нед после операции просвет коронарного импланта сократился более чем наполовину, а бедренного – лишь на треть; зона так называемой «неоинтимальной ткани», т. е. расширение субинтимальной зоны за счет гиперпластического процесса, в коронарном импланте была в 2,3 раза больше, чем в бедренном; при этом площадь просвета коронарного импланта была в 4 раза меньше, чем бедренного. По результатам исследования авторы делают вывод о взаимосвязи процесса ремоделирова-

ния и анатомического расположения сосуда. Кроме того, можно говорить как о высокой адаптивной способности сосудов венозного типа в целом, так и о возможности ремоделирования их стенок в зависимости от величины функциональной нагрузки, которая безусловно выше в миокарде по сравнению с нижней конечностью.

Вместе с тем вопрос о ремоделировании вен у пациентов с варикоцеле вплоть до настоящего времени не освещен ни в отечественной, ни в зарубежной литературе. Для оценки выраженности компенсаторных процессов в стенках вен при разной степени варикоцеле именно с точки зрения возможности ремоделирования в нашем исследовании проанализированы изменения их структуры.

Для проведения данного исследования использованы данные 28 детей в возрасте 11–15 лет. Выделены 3 клинические группы с различной степенью варикоцеле с учетом данных УЗИ и цветового доплеровского картирования. Биопсийный материал изучен на светооптическом уровне с окрашиванием гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Вейгерту на эластину, проведено иммуногистохимическое исследование с применением стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с антисыворотками к TGF- β 1, α -SMA.

Первая клиническая группа ($n = 5$) характеризовалась расширением вен гроздьевидного сплетения, которое определялось пальпаторно в вертикальном положении больного при напряжении мышц живота. Индекс резистентности (ИР) составил в среднем 0,59 у детей 11–13 лет (при контрольном значении 0,65) и 0,60 у детей 13–15 лет (при контрольном значении 0,62). У детей **2-й клинической группы** ($n = 13$) расширенные и извилистые вены в вертикальном положении были четко видны через кожу мошонки, однако в горизонтальном положении они спадались. Эхогенность паренхимы яичек была повышена, объем левого яичка уменьшен по сравнению с контролем, средний показатель ИР снижен до 0,57 в 11–13 лет (в норме 0,65) и 0,55 в возрасте 13–15 лет (в норме 0,62). **Третья клиническая группа** ($n = 10$) характеризовалась, помимо визуально определяемого расширения вен, тестоватостью и уменьшением объема левого яичка. При УЗИ выявлено значительное повышение эхогенности левого яичка, выраженное уменьшение объема яичка, тяжелые нарушения кровотока (ИР значительно снижен – 0,53 у детей 11–13 лет и 0,49 у пациентов 13–15 лет). Следует отметить, что такие значения ИР указывают на серьезные нарушения внутриорганного кровоснабжения, поскольку этот показатель напрямую зависит от периферического сопротивления сосудов.

При морфологической оценке материала мы опирались на полученные ранее данные [4]: учитывался как рассыпной характер ветвления *v. spermatica sinistra*,

так и наличие 3 различных типов вен со своими структурными особенностями.

Вены **1-го типа** крупного диаметра в большинстве биоптатов **1-й группы** имели типичное строение: выстилка представлена эндотелием, под ним расположены тонкий внутренний продольный слой гладкомышечных клеток (ГМК), более выраженный циркулярный и значительно утолщенный за счет гипертрофии ГМК наружный продольный слой. В стенках вен определялись «островки» коллагена, чаще между циркулярным и продольным слоями ГМК. Тонкие или более выраженные соединительнотканые «муфты» окружали гладкомышечные волокна наружного продольного слоя. Разноразмерные эластические волокна встречались во всех слоях стенки.

В биоптатах детей **2-й группы** эти вены уже имели различный диаметр; отмечалось утолщение среднего циркулярного слоя ГМК, наружный продольный слой был выражен более значительно и представлен крупными гипертрофированными гладкомышечными волокнами. В нескольких биоптатах обнаружены вены с переменной толщиной стенки, в этих участках отмечена дезориентация структур с преобладанием то одного, то другого слоя. На одной из сторон сохранившейся структуры вены **1-го типа** крупного диаметра расположены высокие, хорошо сформированные валики. Похожие структуры типа «валиков», «подушечек» или «прокладок», которые могут обнаруживаться в устьях артериальных сосудов и стенках вен, описаны в литературе и рассматриваются некоторыми авторами [5] как физиологический процесс регуляции кровотока. В сосудах венозного типа они выглядят как единичные поперечные складки и формируются за счет сокращения продольных мышечных пучков. Однако в наших наблюдениях валики были многочисленными, округлыми, значительно выступающими в просвет вен, с хорошо выраженной поперечной ориентацией пучков гипертрофированных ГМК и участками рыхлой соединительной ткани между ними, т. е. имели фиброзно-мышечное строение (рис. 1).

В стенках вен **1-го типа** обнаружено неравномерное распределение коллагеновых волокон, причем в венах крупного диаметра они преобладали в наружном продольном слое, иногда образуя «муфты» вокруг гладкомышечных волокон, также они располагались между циркулярным и продольным мышечными слоями или равномерно распределялись между пучками ГМК наружного продольного слоя. Эластические волокна в виде толстых пучков локализовались в наружном продольном слое ГМК; наблюдались явления артериализации стенки вены.

При исследовании биоптатов детей **3-й группы** обнаружены вены **1-го типа** преимущественно большого диаметра. Стенки вен сохраняли типичное строение: слой эндотелиальных клеток, внутренний продольный

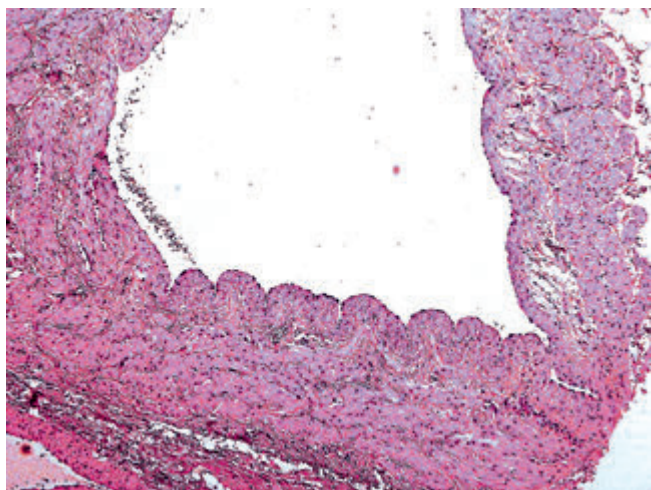


Рис. 1. Вена 1-го типа, 2-я клиническая группа. Многочисленные фиброзно-мышечные валики на одной стороне стенки вены. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

слой, однако циркулярный слой был утолщен, а наиболее выраженным был наружный продольный слой, представленный пучками гипертрофированных продольно ориентированных ГМК. В части случаев в стенках вен отсутствовала четкость разделения слоев, не было выраженной границы между внутренним продольным и циркулярным слоями ГМК, просветы имели неровные контуры. Коллагеновые волокна в виде тонких прослоек равномерно располагались в толще стенок вен или образовывали «муфты» вокруг пучков гипертрофированных ГМК всех слоев стенки. В некоторых наблюдениях коллагеновые волокна практически полностью замещали мышечные слои и замуровывали «островки» ГМК; просветы этих вен были значительно дилатированы (рис. 2).

Вены 2-го типа у детей 1-й группы были с истонченными, вялыми, часто гофрированными стенками,

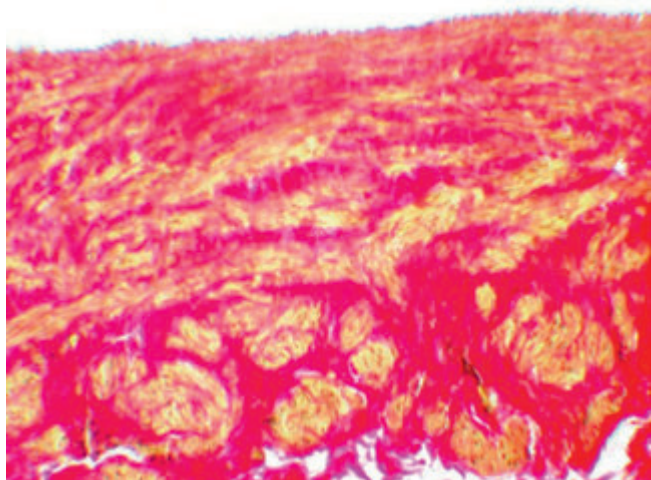


Рис. 2. Вена 1-го типа, 3-я клиническая группа. «Островки» гипертрофированных ГМК, окруженные коллагеновыми волокнами. Окрашивание пикрофуксином по Ван-Гизону, $\times 200$

единичными фиброзно-мышечными валиками в просвете. Часто коллагеновые волокна превалировали над мышечными во всех слоях стенки и даже в валиках.

Во 2-й клинической группе эти вены имели узкие щелевидные просветы, часто вытянутую форму, тонкие, неравномерные по толщине стенки; несмотря на то что некоторые из них практически были лишены просвета, определялись и дилатированные вены. Стенки некоторых вен имели неравномерную толщину и были частично замещены соединительной тканью с нарушением соотношения слоев; в их просветах располагались разрушенные клапаны. Тонкие пучки коллагеновых волокон равномерно распределялись по всем слоям стенки с некоторым преобладанием в наружном продольном слое ГМК. Эластические волокна в виде отдельных фрагментов встречались во всех слоях стенок вен, наблюдались явления артериализации.

Вены детей 3-й группы имели различный диаметр и варибельную толщину стенки, удлинненную форму, гофрированные стенки, узкий или неровный контур просвета за счет многочисленных фиброзно-мышечных валиков (рис. 3); обнаруживались и единичные

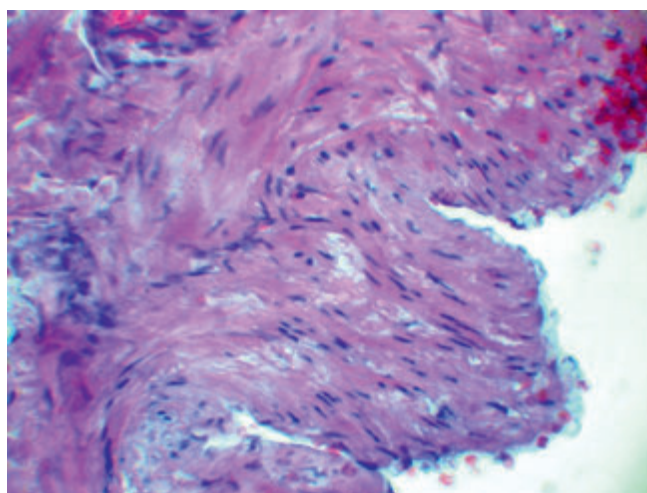


Рис. 3. Вена 2-го типа, 3-я клиническая группа. Крупные фиброзно-мышечные валики с поперечной ориентацией пучков ГМК. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

дилатированные вены. Слои стенок большинства вен были деструктурированы: четкая ориентация пучков гипертрофированных ГМК в слоях отсутствовала, наружный продольный слой был представлен лишь их очаговыми скоплениями. В 2 венах обнаружены длинные вялые клапаны, свисающие в просвет. Определялись «муфты» из коллагеновых волокон вокруг пучков ГМК всех слоев стенок.

Вены 3-го типа в 1-й клинической группе имели толстые стенки с преобладанием наружного продольного слоя гипертрофированных ГМК, просветы их часто были сужены за счет крупных валиков (рис. 4). Коллагеновые волокна располагались в циркулярном

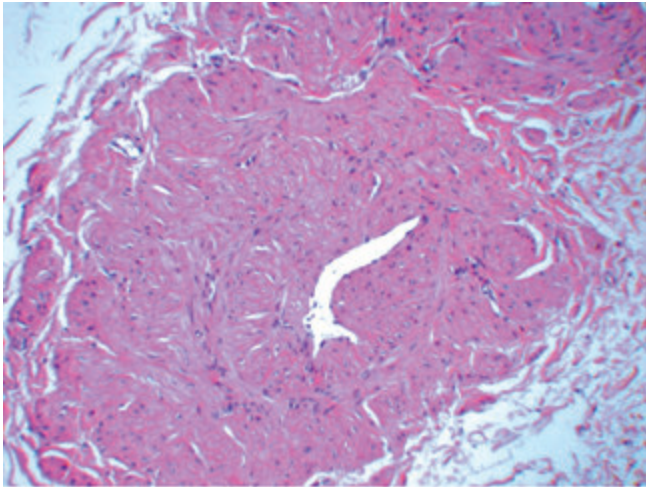


Рис. 4. Вена 3-го типа, 1-я клиническая группа. Утолщение стенок за счет гипертрофии ГМК наружного продольного слоя; крупные фиброзно-мышечные валики в суженном просвете. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

и утолщенном наружном продольном слоях. Тонкие эластические волокна формировали своеобразный каркас стенки сосуда за счет диффузного распределения по всем слоям; во многих венах аналогичная сетка эластики определялась и в крупных округлых валиках (рис. 5).

В просветах вен детей 2-й группы выявлялись или единичные крупные фиброзно-мышечные валики, или несколько мелких. Стенки сосудов были утолщены за счет преобладания наружного продольного слоя гипертрофированных ГМК, просветы узкие. Тонкие коллагеновые волокна распределялись по всем слоям стенок.

Вены 3-го типа в биоптатах детей 3-й группы имели щелевидный суженный просвет за счет либо единичных крупных, либо нескольких мелких фиброзно-мы-

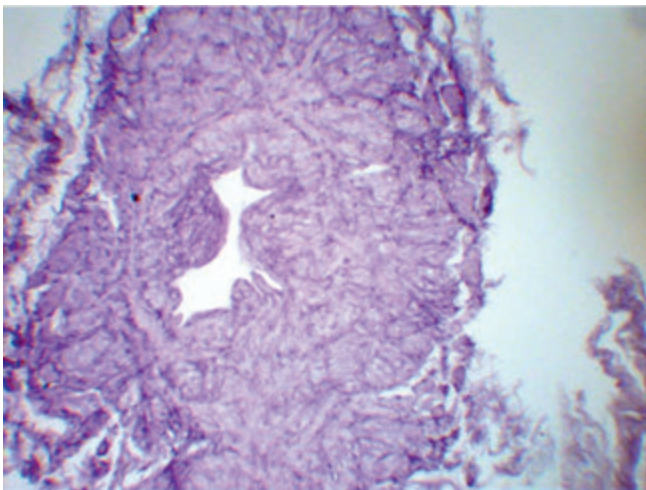


Рис. 5. Вена 3-го типа, 1-я клиническая группа. Эластические волокна во всех слоях стенки и в крупных валиках. Окрашивание на эластину по Вейгерту, $\times 100$

шечных валиков; толстые стенки с нарушением четкой ориентации их слоев. В единичных венах коллагеновые волокна в виде тонких структур окружали пучки ГМК во всех слоях; просветы этих сосудов были расширены.

Иммуногистохимическое исследование в некоторых случаях выявило слабую экспрессию, а в других — практически негативную реакцию TGF- $\beta 1$ на эндотелиальных клетках и ГМК вен 1-го типа и более выраженную его экспрессию в стенках вен 2-го типа при отрицательном результате в венах 3-го типа. Отмечена слабая нерегулярная экспрессия α -SMA в стенках дилатированных вен с признаками склероза (в основном вен 2-го типа) и его выраженная реакция в цитоплазме ГМК вен с сохранной структурой.

Сопоставление морфологических изменений в 3 типах в. *spermatika interna sinistra* у пациентов с разной степенью варикоцеле позволило выявить признаки изменения типичного строения стенок вен, т. е. процесса ремоделирования. Крупные вены 1-го типа во всех группах характеризовались утолщением стенок, в основном за счет гипертрофии наружного продольного слоя ГМК, которая носила как фокальный, так и диффузный характер, что подтверждается и данными других авторов [6]. Данный процесс, безусловно, является адаптивной реакцией на нарушение гемодинамики яичка и направлен на нормализацию кровотока. Распределение коллагеновых волокон в стенке вен 1-го типа было варибельным как по количеству, так и по локализации; можно отметить небольшое преобладание этих изменений в 3-й клинической группе.

В венах 2-го типа выявлена тенденция к истончению стенок, обнаружены признаки очагового склероза, повреждение клапанов; однако в части этих вен встречались утолщения стенок очагового характера, вплоть до формирования фиброзно-мышечных валиков, особенно у детей 2-й и 3-й клинических групп, имеющих признаки декомпенсации. Кроме того, в этих же группах в стенках вен 1-го и 2-го типов определялись явления артериализации, что может быть спровоцировано повышением внутрисосудистого давления и дополнительной нагрузкой на стенки вен. Эластические волокна в виде различных по толщине фрагментов определялись во всех слоях вен 2-го типа с преобладанием во внутреннем продольном слое. В венах 2-го типа коллагеновые волокна чаще превалировали над ГМК. С одной стороны, триггером процесса коллагеногенеза является пролонгированная гипоксия, и это объясняет нарастание склероза в стенках при венозном застое. С другой стороны, давление крови на стенки сосудов большего диаметра сильнее, чем на стенки вен малого калибра, что, соответственно, требует большей сопротивляемости и «уплотнения» стенок; поэтому в части крупных вен явления склероза доминируют над процессом гипертрофии ГМК. Таким образом,

наличие коллагеновых и эластических фибрилл в виде тонких структур при незначительном утолщении стенок сосудов можно рассматривать как компенсаторную реакцию, усиливающую сопротивляемость стенок вен, однако их избыточное накопление, ассоциированное с выраженным утолщением стенок вен и дилатацией их просветов, вызывает ригидность стенок сосудов при варикозе и приводит к так называемой фиброэластической дегенерации мышечных слоев [7, 8].

В просветах большинства вен *3-го морфологического типа* найдены фиброзно-мышечные валики, образованные гипертрофированными поперечно ориентированными пучками ГМК и прослойками соединительной ткани. Как правило, они были многочисленными, но иногда одиночными, очень крупными и высокими, и значительно сужали просветы сосудов. В части вен более крупного калибра валики располагались лишь на одной стороне просвета сосуда, что позволяет исключить физиологическую гофрированность стенки (образование так называемых «подушечек» или поперечных складок), которая всегда носит циркулярный характер. Формирование фиброзно-мышечных валиков рассматривается нами как безусловно компенсаторный процесс, связанный с перестройкой или ремоделированием стенки сосуда в ответ на избыточное давление крови и направленный на восстановление дренажной функции яичковых вен. При этом наиболее приспособленными к сопротивлению оказываются именно вены небольшого диаметра, поскольку из-за более выгодного отношения толщины стенки к ширине просвета давление крови на их стенки не столь велико и гипертрофия ГМК в них развивается быстрее. Коллагеновые волокна в венах *3-го типа* были представ-

лены тонкими фибриллами, расположенными между слоями ГМК стенок сосудов, и лишь в единичных случаях превалировали над ними, т. е. усиливали сопротивляемость стенок вен, не приводя к их ригидности. Таким образом, наиболее приспособленными к обеспечению компенсаторных процессов за счет ремоделирования стенок можно считать именно вены *3-го типа*.

Особенности развития склеротических процессов в стенках вен отражает экспрессия TGF- β 1 на эндотелиальных клетках и ГМК: слабая в венах *1-го типа*, более выраженная в венах *2-го типа* и практически отсутствующая в венах *3-го типа*. При этом полученные результаты согласуются и с данными литературы [9]. Вариабельность экспрессии α -SMA — фактора, ответственного за механизм сокращения ГМК, — указывает на различную степень выраженности склероза стенок вен; отмечена отрицательная коррелятивная зависимость между количеством коллагеновых волокон в стенках вен и уровнем экспрессии α -SMA.

Следовательно, можно заключить, что характерные морфологические изменения: утолщение стенок вен, в основном за счет гипертрофии наружного продольного слоя ГМК; образование фиброзно-мышечных валиков, наиболее многочисленных и хорошо сформированных в стенках вен *3-го типа*; развитие склеротических процессов — появление коллагеновых волокон между слоями ГМК с образованием соединительнотканых «муфт» вокруг пучков ГМК; усиление эластического каркаса стенок и явления артериализации вен *1-го и 2-го типов*, служат проявлением ремоделирования сосудов при варикоцеле и представляют собой компенсаторные процессы, направленные на восстановление гемодинамики яичка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поливода С.Н., Черепок А.А. Ремоделирование артериальных сосудов у больных с гипертонической болезнью. Укр кардиол журн 2003;6:31–9.
2. Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии. Кардиология 2002;3:83–6.
3. Zilla P., Moodley L., Scherman J. et al. Remodeling leads to distinctly more intimal hyperplasia in coronary than in infrainguinal vein grafts. J Vasc Surg 2012;55(6):1734–41.
4. Севергина Э.С., Леонова Л.В.,

- Кондаков В.Т., Пыков М.И. Варианты формирования v. testicularis sinistra при варикоцеле у детей. Арх патол 2006;1:33–5.
5. Асфандияров А.Р. Структурные преобразования системы почечной артерии на этапах пренатального онтогенеза, старения и патологических состояний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2011.
6. Gioffre L. Structure of the venous wall of the pampiniform plexus in idiopathic varicocele. G Chir 2001;22(6–7):213–6.
7. Kirsch D., Schreiber J., Dienes H.P. et al.

- Alterations of the extracellular matrix of venous wall in varicose vein. Vasa 1999;28(2):95–9.
8. Porto L.C., Ferriera M.A., Costa A.M., da Silveira P.R. Immunolabeling of type IV collagen, laminin, and α -smooth muscle actin cells in the intima of normal and varicocele saphenous veins. Angiology 1998;49(5):391–8.
9. Pascual G., Menddieta C., Garcia-Honduvilla N. et al. TGF beta 1 upregulation in the aging varicocele vein. J Vasc Res 2007;44(3):192–201.