

© ПРОТОПОПОВ А.В., КОНСТАНТИНОВ Е.П., ПУЗЫРЬ А.П., ЕФРЕМОВ С.Н., КОЧКИНА Т.А., ГАВРИКОВ П.Г., ФЕДЧЕНКО Я.О., СТОЛЯРОВ Д.П., БАЛАН А.Н., КОКОВ Л.С. –
УДК 616.132.2-089

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ САМОРАСШИРЯЮЩЕГОСЯ НИТИНОЛОВОГО СТЕНТА

А.В. Протопопов, Е.П. Константинов, А.П. Пузырь, С.Н. Ефремов, Т.А. Кочкина, П.Г. Гавриков, Я.О. Федченко, Д.П. Столяров, А.Н. Балан, Л.С. Коков.

(Краевая клиническая больница г. Красноярск, гл. врач – Б.П. Маштаков, Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, г. Москва, директор – академик РАМН В.Д. Федоров)

Резюме. В экспериментах на животных произведена оценка безопасности и эффективности применения стента с помощью гистологического и ультраструктурного клеточного исследования. Детально изучены гистопатологические процессы, происходящие при взаимодействии стента с сосудистой стенкой и элементами крови в разные сроки наблюдений. Установлено, что клетки новообразованной ткани, образующейся над стентом и клетки средней оболочки сосуда, имеют одинаковую ультраструктуру.

Быстрое клиническое распространение методики внутрисосудистого стентирования в лечении атеросклероза за последние годы является беспрецедентным явлением по сравнению с развитием других реваскуляризационных методик. Произошло это благодаря результатам исследований по эффективности стентирования при сосудистых заболеваниях. Доказано благоприятное влияние стентирования на снижение числа острых осложнений при проведении транскатетерной баллонной ангиопластики (тромбоз, диссекция интимы), а также выявлено, что стентирование является единственным методом профилактики отдаленного рестенозирования [1-6].

Что же касается разработки самих стентов, то здесь отмечается сравнительно небольшой прогресс. Остаются малоизученными механизмы взаимодействия внутрисосудистого стента, как с тканями сосудистой стенки, так и с элементами крови со стороны просвета сосуда. Нерешенные вопросы снижения тромбогенности изделий остаются главными в процессе ведения больных в непосредственном послеоперационном периоде. Отсутствие долговременных наблюдений при стентировании, оставляет открытым вопрос по безопасности использования металлических внутрисосудистых изделий у больных в течение длительного периода после имплантации.

Особенно актуальными эти проблемы представляются для отечественной практики, так как в Российской Федерации отсутствует серийное производство внутрисосудистых стентов, нет обобщающих базовых исследований по экспериментальному и клиническому стентированию артерий.

В последние годы, в результате творческого сотрудничества группы разработчиков удалось

создать, апробировать в серии экспериментов на животных, а в дальнейшем применить в клинике первый отечественный внутрисосудистый “Алекс” стент (производитель фирма “Комед” г.Москва).

Материалы и методы

На основании проведенных исследований свойств материала и стента выбранной конструкции, по запатентованной методике (патент РФ №2121317 от 10.11.1998г.) был изготовлен саморасширяющийся стент в виде сетчатого плетеного цилиндра, поверхность которого образована ячейками ромбической формы.

Экспериментальные имплантации стентов были выполнены на 14 беспородных собаках весом 15-25 кг. Стенты имплантировались под общей анестезией, с выделением бедренной артерии с последующей пункционной катетеризацией и имплантацией изделия в общую подвздошную артерию. Контрольными сроками исследования являлись 1 час, 24 часа, 1 неделя, 2 недели, 1 месяц и 6 месяцев. Для изучения изменений, происходящих в стенке артерии и в ее просвете, в комплексном анализе использовали гистологическое исследование на всех сроках эксперимента и изучение ультраструктуры клеток стентированной области в срок 6 месяцев после имплантации.

При гистологическом исследовании, резецированный сегмент сосуда со стентом фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине. После этого производилась препаровка сосуда с помощью 5 – 10 поперечных разрезов таким образом, чтобы в получаемом фрагменте не оказывалось переплетений проволоки стента. В поперечных сегментах оказывались только прямые металлические нити проволоки стента, которые аккуратно извлекались из сосуда с помощью глазного пинцета. Из каждо-

го фрагмента сосуда приготавливалось по пять гистологических блоков. Далее сегменты заливались в парафин. Пяти-микронные гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином по ван Гизону, эластические волокна — орсеином по Тенцеру-Унна и фукселином и исследовались под световым микроскопом "Бимам". Производилась морфометрия основных компонентов стенки сосуда с помощью семикратного окуляр-микрометра и объективов 10 и 40.

Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert UM-O3 (Австрия). Полутонкие срезы просматривали на световом микроскопе системы обработки изображения Carl Zeiss Jena (Германия). Кусочки артерии фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на 0,1M каоди-латном буфере (pH 7,6) при 4°C в течение 3 часов. Затем дополнительно фиксировали в 1% растворе четырёхокси осмия на том же буфере при 4°C в течение 1-1,5 часов. Дегидратировали образцы в серии возрастающих концентраций этилового спирта и ацетоне. Для заливки использовали смесь эпоксидных смол Epon 812 — Araldit M (Serva). Полимеризацию проводили в течение 12 часов при температуре 48°C и двух суток при температуре 60°C.

Результаты и обсуждение

Результаты гистологического исследования сосудистых сегментов после имплантации стентов с помощью световой микроскопии.

В ближайший период после имплантации (1 час - 24 часа) со стороны интимы отмечались грубые изменения в виде панартериита, отека, очаговой крупноклеточной инфильтрации интимы, меди, со стороны адвентиции определялись мелкие кровоизлияния, а в подлежащей клетчатке — периваскулярная очаговая крупноклеточная инфильтрация. В области контакта металлических фрагментов стента с сосудистой стенкой отмечено формирование пристеночного тромба.

В период 1 недели в просвете сосудов обнаруживались смешанные пристеночные тромбы с явлениями начинающейся организации. Сосудистая стенка в зонах контактов со стентом деформировалась с глубокими дистрофическими изменениями и разрушением интимы. Вокруг проволоки обнаруживался клеточный детрит и гиперплазия клеточных элементов внутренней оболочки. Во всех слоях стенки отмечалась диффузная лимфолейкоцитарная инфильтрация.

Через 2 недели под сохранившимся эндотелием появлялись многочисленные тонкостенные кровеносные сосуды капиллярного типа, в которых эритроциты располагались в один или два ряда. Определялось очаговое утолщение интимы за счет гиперплазии подэндотелиального слоя. Мышечная оболочка имела незначительную тенденцию к утолщению (234,24 мк против 198,00 мк на 1 неделе эксперимента), что объяснялось тенденцией к увеличению количества миоцитов. Отмечались скудные некробиотические изменения

миоцитов с незначительной лимфоцитарной инфильтрацией и очаговой гипертрофией миоцитов. Адвентициальная оболочка становилась достоверно тоньше, так как здесь уменьшались воспалительные изменения.

При гистологическом исследовании стентированных сегментов сосудов через 1 месяц интима была гиперплазирована на всем протяжении и охватывала со всех сторон нити стента. Наблюдалась очаговая пролиферация эндотелия с налипанием на эндотелиальных клетках эритроцитов. В интиме наблюдались явления склероза, хотя по-прежнему имелись перифокальные кровоизлияния вокруг нитей стента с отложениями гемосидерина. Во всех зонах выявлялись новообразованные тонкостенные безмышечные кровеносные сосуды, их диаметр составлял до 30 мкм, эндотелий в них определялся не на всем протяжении. Такие сосуды в интиме давали капиллярные ответвления. В зонах непосредственного контакта с элементами стента определялся клеточный детрит (гомогенное оксифильное вещество). Воспалительная инфильтрация в зонах контакта отсутствовала. В адвентициальной оболочке стихали воспалительные изменения, поэтому толщина наружной оболочки уменьшалась, хотя и оставалась больше, чем в контроле.

При гистологическом исследовании стентированных сегментов сосудов через 6 месяцев после имплантации в интиму, особенно в глубоких отделах, усиливались склеротические изменения в виде появления большого количества коллагеновых волокон. Интима имела резко утолщенный вид с выраженными явлениями склероза. Склероз был более выражен в области контактов с элементами стента, где формировались толстые пучки коллагеновых волокон (рис.1). Пучки коллагеновых волокон в интиме имели в основном продольное направление, но в зонах контактов со стентом — хаотичное направление. Происходила организация фиброзной ткани. В мышечной и адвентициальной оболочках изменения были выра-

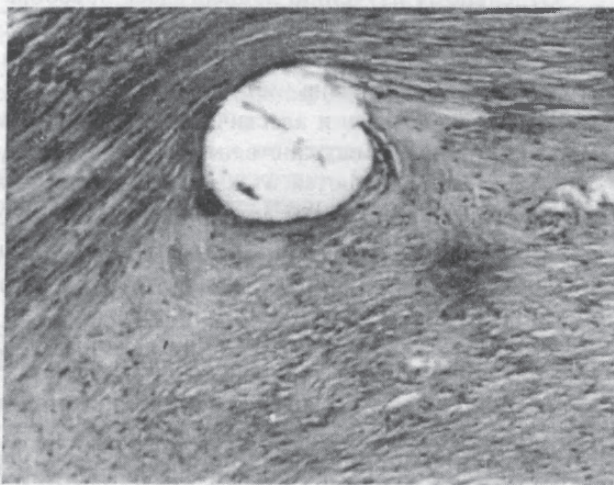


Рис.1. Тотальное погружение проволоки стента в ткань сосудистой стенки с гиперплазией интимы.

жены в меньшей степени и достоверно не отличались от предыдущего срока исследования.

Исследование ультраструктуры сосудистых сегментов со стентами с помощью ультратонких и полутонких срезов.

При исследовании через 6 месяцев после имплантации, внутренняя оболочка артерии выявляется только в виде внутренней эластической мембраны и небольшого слоя аморфного вещества на ней. Эндотелиальных и недифференцированных гладкомышечных клеток в интиме не наблюдается.

Средняя оболочка артерии представлена гладкомышечными клетками. Межклеточное пространство заполнено в основном коллагеновыми волокнами, ориентированными под разными углами. Вероятно, в клетках идет интенсивный синтез гидролитических ферментов – лизосом, поскольку обнаруживается множество клеток с расширенными цистернами эндоплазматической сети и скоплением вторичных лизосом или аутофагосом. Наблюдаются отдельные участки лизиса ткани – в межклеточном пространстве разрушаются волокна, а в клетках видны аутофагосомы.

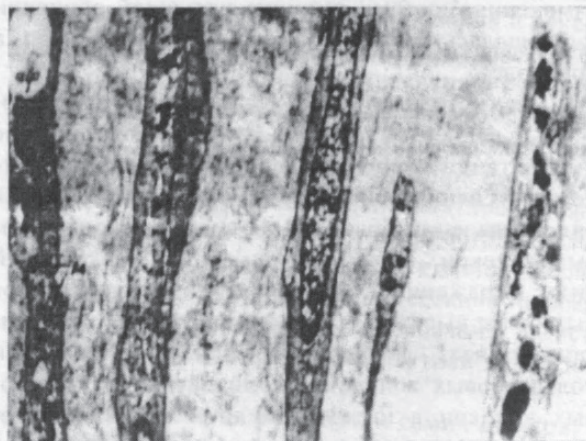


Рис.2. Ультраструктура клеток "неоинтимы" (увеличение 13000 раз). Дегенерирующие гладкомышечные клетки.

Отдельному изучению подвергалась новообразованная ткань в участках со стентом, так называемая "неоинтима", нарастающая поверх стента. "Неоинтима" образована гладкомышечными клетками, коллагеновыми и эластическими волокнами в межклеточном пространстве. Клетки по ультраструктуре не отличаются от клеток, образующих среднюю оболочку стенки артерии (рис.2). Между

вполне нормальными по ультраструктуре гладкомышечными клетками встречаются клетки с выраженными признаками дегенерации, у которых в цитоплазме наблюдается скопление лизосом и аутофагосом, последние содержат материал различной электронной плотности и миелиновые фигуры.

Таким образом, проведенный анализ динамики взаимодействия имплантированного стента с тканями сосудистой стенки и элементами крови со стороны просвета артерии, основанный на данных экспериментальных исследований, позволяет сделать вывод о сложном, но в целом благоприятном характере ответной реакции организма. С первых моментов имплантации происходит запуск патоморфологического каскада клеточных и тканевых превращений, достигающих максимума проявлений на первой неделе. Выраженность проявлений зависит от величины механического влияния стента на подлежащие ткани и во многом определяется конструктивными особенностями изделия. Погружение металлических элементов стента в новообразованную тканевую оболочку приводит к потере тромбогенности металлической поверхности устройства. Формирование новой оболочки над стентом начинается на первой неделе после имплантации. Происходящие в последующем изменения толщины сосудистой стенки определяются гистопатологическими процессами во всех оболочках сосуда, отражающими постепенное стихание воспалительных клеточных реакций. В то же время развивающиеся склеротические и дегенеративно-дистрофические процессы в интиме являются прямым следствием присутствия инородного тела в стенке сосуда, что приводит к гиперплазии интимального слоя за счет образования коллагеновых волокон. Новообразованное покрытие над элементами стента отличается значительной фиксацией к проволоке изделия и по своему клеточному составу аналогично средней оболочке сосуда.

Дальнейшее изучение биомеханики стентирования, поиск возможности повышения биосовместимости металлической поверхности стента с использованием дополнительного полимерного покрытия позволит избежать выраженного тканевого ответа в ближайшие сроки после имплантации и снизить степень гиперплазии интимы при долгосрочном наблюдении, окажет благоприятное влияние на длительное сохранение проходимости просвета сосудов после стентирования.

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN VASCULAR WALL AFTER IMPLANTATION OF THE SELFEXPANDABLE NITINOL STENT

A.V. Protopopov, E.P. Konstantinov, A.P. Puzir, S.N. Efremov, T.A. Kotchkina, P.G. Gavrikov, Y.O. Fedchenko, D.P. Stolyarov, A.N. Balan, L.S. Kokov

(Regional clinical hospital of Krasnoyarsk, Institute of surgery PAMH)

Effectiveness of selfexpandable stent was evaluated in experimental animal model with the use of histological and ultra structural cell examination. Detail investigation of tissue reaction was performed during period of follow-up. There was determined that cells of new tissue coating of stent and middle vascular wall have the same ultra structure.

Литература

1. Bosch J.L., Hunink M.G.M. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. Radiology 1997. – N.204. – P.87-96.
2. Fischman D.L., Leon M., Baim D.S., Schatz R.A., Savage M.P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Nobuyoshi M., Cleman M., Heuser R., Almond D., Teirstein P.S., Fish D., Colombo A., Brinker J., Moses J., Shalnovich A., Hirshfeld J., Bailey S., Ellis S., Rake K., Goldberg S., for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary disease. N Engl J Med. 1994. – N.331. – P.496-501.
3. Macaya C., Serruys P.W., Ruysgrok P., Suryapranata H., Mast G., Klugmann S., Urban P., den Heijer P., Kach K., Simon R., Morice M.C., Crean P., Bonnier H., Wijns W., Danchin N., Bourdonnec C., Morrel M.A., for the Benestent Study Group. Continued benefit of coronary stenting compared to balloon angioplasty: one year clinical follow-up of the Benestent trial. J Am Coll Cardiol. 1996. – N.27. – P.255-261.
4. Richter G.M., Roeren T.H., Noeldge G., et al. Superior clinical results of iliac stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty: four-year success rates of a randomized study (abstr). Radiology 1991. – N.181(suppl). – P.161.
5. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndricks G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P., Belardi J., Sigwart U., Colombo A., Goy J.J., van den Heuvel P., Delcan J., Morrel M.A., for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1994. – N.331. – P.489-495.
6. Van der Ven G.J.P., Kaatee R., Beuter J.J., Beek J.A.F., Woittiez J.A., Buskens E., Koomans A.H., Mali P.Th.W. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. Lancet. 1999. – N.353. – P.282-86.

© ПОДКАМЕННЫЙ В.А., МАМЫКИНА С.С., СИЗЫХ Т.П., КУЗНЕЦОВ Н.П., АНДАЕВА Т.М.,
ЧЕРКАШИНА А.А.
УДК 616.12.002.1

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ НЕПРЯМОГО МАММАРОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ У БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ С ПОМОЩЬЮ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{99m}-Tc ТЕХНЕТРИЛОМ (Сообщение №1)

В.А. Подкаменный, С.С. Мамыкина, Т.П. Сизых, Н.П. Кузнецов, Т.М. Андаева,
А.А. Черкашина.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ и А.А. Майборода, кафедра госпитальной терапии, зав. – проф. Т.П. Сизых, Иркутский межобластной кардиохирургический центр, областной центр нуклеарной диагностики, зав. – Н.П. Кузнецов)

Резюме. В статье приведены данные результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии маммарокоронарного шунтирования, выполненного у больных с многососудистым поражением коронарных артерий на работающем сердце через 2 недели, 3,6,12 месяцев после операции реваскуляризации. Исходно больные распределены на три группы: первая – с наличием на сцинтиграммах только преходящих дефектов перфузии, во второй – преходящих и стабильных дефектов, в третьей – только стабильные дефекты перфузии. Наибольший положительный результат отмечался в первой группе больных, с достоверным увеличением перфузии миокарда через 6-12 месяцев по всем трем коронарным артериям, что подтверждается увеличением фракции выброса левого желудочка в покое и при нагрузке. Во второй группе также установлено через 6-12 месяцев после операции увеличение процента перфузии миокарда и фракции выброса левого желудочка. В 3 группе же больных, у которых на сцинтиграммах фиксировались только стабильные дефекты перфузии, через 6-12 месяцев после маммарокоронарного шунтирования установлено ухудшение перфузии миокарда и снижение фракции выброса левого желудочка.

В настоящее время проблеме ИБС уделяется большое внимание. В статистическом бюллетене мирового здоровья в 1990 г. были опубликованы данные, согласно которым смертность от ИБС

(21,7%) превышает смертность от всех видов неопластических заболеваний (20,8). Несмотря на внедрение большого числа антиангинальных медикаментозных средств, усовершенствование хи-