

УДК 531/534: [57+61]

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕАКЦИИ КОРОНАРНОГО СОСУДА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТА

Д. Григер¹, П. Куропка², В. Дудзинский¹

¹ Institute of Materials Science and Applied Mechanics, Wrocław University of Technology, Smoluchowskiego 25, 50-370, Wrocław, Poland, e-mail: Dominika.Grygier@pwr.wroc.pl, Wlodzimierz.Dudzinski@pwr.wroc.pl
Институт материаловедения и прикладной механики, Технологический университет г. Вроцлава, Вроцлав, Польша

² Department of Anatomy and Histology, Veterinary Medicine Faculty, University of Agriculture Wrocław, Kozuchowska 5, 51-631, Wrocław, Poland, e-mail: nelakuroпка@wp.pl
Кафедра анатомии и гистологии, ветеринарный факультет, Сельскохозяйственный университет г. Вроцлава, Вроцлав, Польша

Аннотация. Существует множество способов лечения ишемической болезни сердца. Одним из наиболее популярных является коронарная ангиопластика (пластика сосудов) с имплантацией стента. Стенты – это разновидность металлического цилиндрического имплантата, используемого для того, чтобы прижать кровяную бляшку к артериальной стенке и расширить диаметр для возобновления кровотока. Однако успешная имплантация стента ограничена многими факторами, среди которых реакция ткани на механическое расширение просвета артерии имплантатом. Важным вопросом данного вмешательства является формирование тромба, который может увеличить риск повторной закупорки сосудов, происходящей в пределах стента, и, как следствие, риск инфаркта. Представленное исследование было направлено на микроскопический и гистологический анализ процессов, происходящих в просвете и стенках сосуда, в области, где сосуд был расширен коронарным стентом.

Ключевые слова: коронарная ангиопластика (пластика сосудов), стент, рестеноз, неоинтима.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают значительное место в статистике болезней и смертей в современном обществе. Они являются основной причиной скоропостижной смерти у 40% мужчин среднего возраста; у женщин они являются второй по распространённости причиной скоропостижной смерти после опухолей [7]. Причиной этого зачастую является осаждение кровяных бляшек, которые накапливаются на внутренних стенках артерий, что приводит к частичной или даже полной закупорке сосудов, препятствующей кровотоку к сердцу, и в итоге – к повреждению части коронарной мышцы.

Существует множество способов лечения ишемической болезни сердца. Одним из них является коронарная ангиопластика (пластика сосудов), которая заключается в восстановлении просвета у суженной артерии путём использования катетер-баллона Фогарти, введенного в суженное место. Первая успешная процедура была выполнена в 1977 году в Цюрихе, что стало началом новой эры в лечении ишемической болезни

сердца [3, 5]. Однако встречающиеся послеоперационные осложнения, связанные с деламинацией (расслоением) артериальной стенки и повторяющимися стенозами, заставили исследователей искать методы улучшения результатов и безопасности данной процедуры. Для этой цели были предложены короткие металлические цилиндры, названные стентами; данные стенты после внедрения образуют каркас в коронарной стенке сосуда, который позволяет поддерживать сосуды в раскрытом состоянии и предотвращает упругое рикошетирование атеросклеротической бляшки. Многочисленные исследования на животных и клинические испытания этих имплантатов продемонстрировали существенное улучшение результатов пластической операции на сосудах [1, 2, 4, 6, 8, 10].

В настоящее время на рынке имеется множество типов стентов, которые отличаются друг от друга методом расширения в суженном коронарном сосуде, формой, технологией производства и материалом [9]. Они имеют характерные биомеханические свойства, которые гарантируют безопасность, высокую стабильность и максимальную эффективность данной процедуры.

Однако успешная имплантация стента до сих пор ограничена многими факторами, среди которых реакция ткани на механическое расширение просвета артерии (вены) имплантатом. Серьёзной проблемой ангиопластики является формирование тромба, который может увеличить риск повторной закупорки сосудов, происходящей в пределах стента, и, как следствие, риск инфаркта. Представленное исследование – попытка объяснить данный феномен и проанализировать его причины.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью данного исследования является микроскопический и гистологический анализ процессов, происходящих в просвете и стенках сосуда, где находится коронарный стент. Исследовались пять коронарных артерий, полученных у пациентов через 1–5 дней после имплантации стента.

Материал для гистологического и микроскопического исследования был сохранён в 2,5 и 5% растворе глутарового альдегида (до 0,1 М) и фосфатном буфере с pH 7,2–7,4. Далее образцы были вымыты, обезвожены в спиртовом ряду и герметизированы в парафине. Поперечные сечения толщиной 5 мкм были окрашены гематоксилином и эозином. Полученные таким образом гистологические образцы были исследованы на оптическом микроскопе при увеличении от 40X до 400X.

После гистологического исследования материал был очищен от парафина в нескольких следующих друг за другом растворах ксилола. После сушки материал был напылён золотом. Анализ был выполнен при использовании растрового электронного микроскопа *JEOL 5800LV* (РЭМ) в диапазоне от 150X до 30000X.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

Суженный просвет коронарного сосуда обычно увеличивается в течение процесса имплантации стента, где за счёт механических свойств стента генерируются силы для сохранения надлежащего кровотока через сосуд. Однако вследствие реакции клеток гладких мышц в сосуде возникают сжимающие силы, чья направленность противоположна силам, развиваемым стентом. Наконец, как следствие механического расширения стента нарушается целостность эндотелия, обнажается субэндотелиальный матричный и внутренний мембранный коллаген, гибкие слои интенсивно растягиваются и в крайних случаях даже разрушаются (рис. 1, 2).

Нарушение целостности эндотелия приводит к снижению антитромботических функций, вызванных формированием оксида азота и простациклина, необходимых для

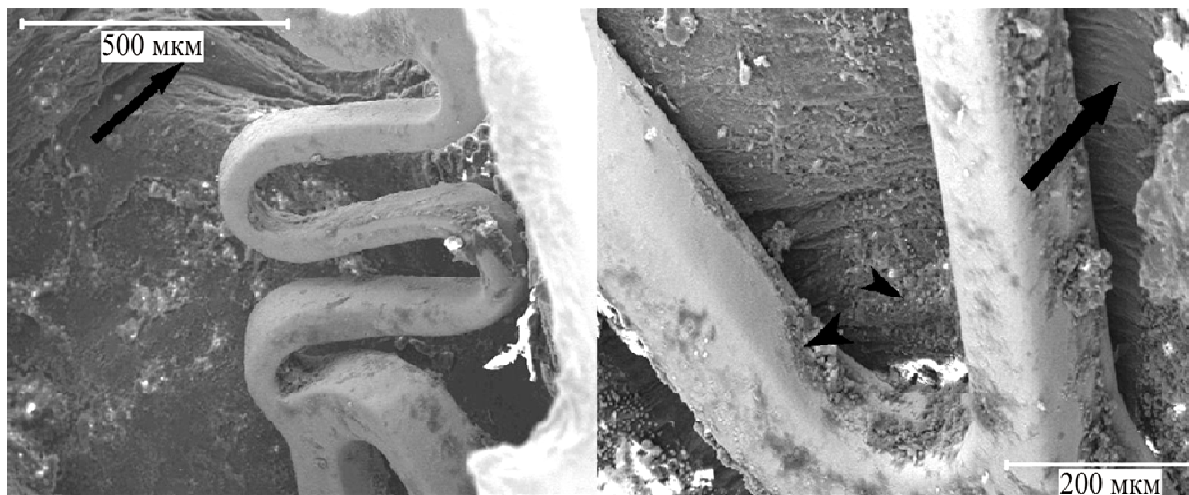


Рис. 1. Внутренняя стенка коронарного сосуда после имплантации. Видимые повреждения эндотелия (черная стрелка) как следствие сильного давления металлического каркаса имплантата (растровый электронный микроскоп)

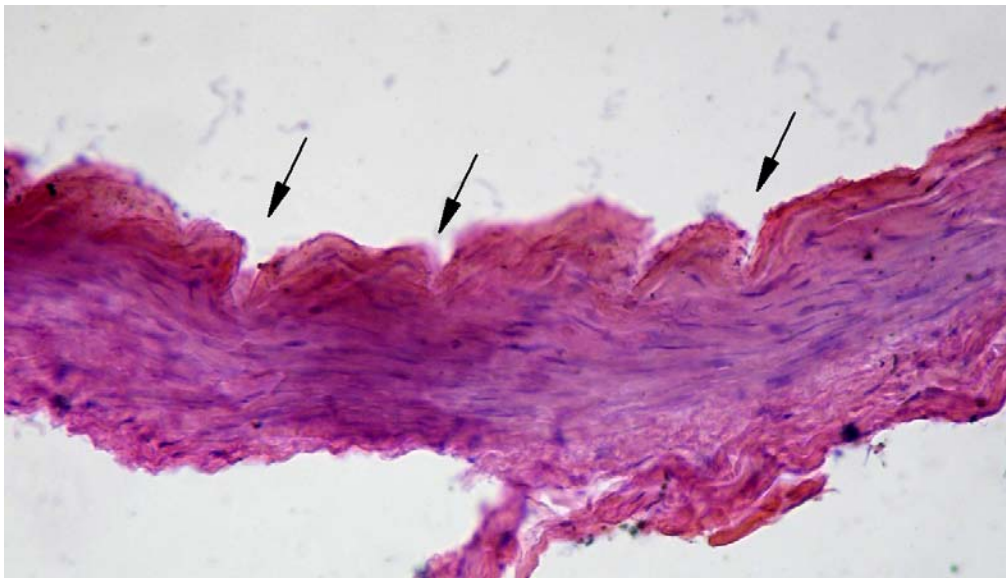


Рис. 2. Поврежденный эндотелий (черные стрелки), полученный от коронарного сосуда после имплантации (оптический микроскоп, увеличение 200X)

правильного кровотока в сосуде. Кроме того, обнажение слоев соединительной ткани и межклеточной мембраны приводит к слипанию и активации тромбоцитов и сцеплению фибриногена, который в конце концов приводит к тромбу на расширенном участке сосуда (рис. 3, 4).

Тяжелое повреждение коронарного сосуда стентом может быть началом воспалительного процесса (рис. 5). В исследованных гистологических препаратах, в более глубоких слоях сосуда и в местах, поврежденных из-за давления со стороны частей имплантата, было обнаружено наличие нейтрофильных лейкоцитов. Эти клетки способны к фагоцитозу, и выделенные ими многочисленные гидролитические ферменты могут вызвать воспалительный процесс.

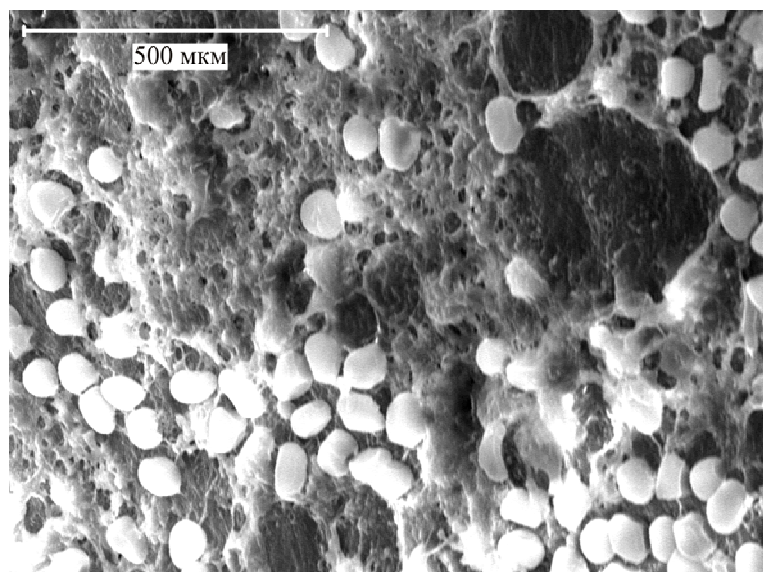


Рис. 3. Внутренняя стенка коронарной артерии. Видимые эритроциты являются началом тромба (растровый электронный микроскоп)

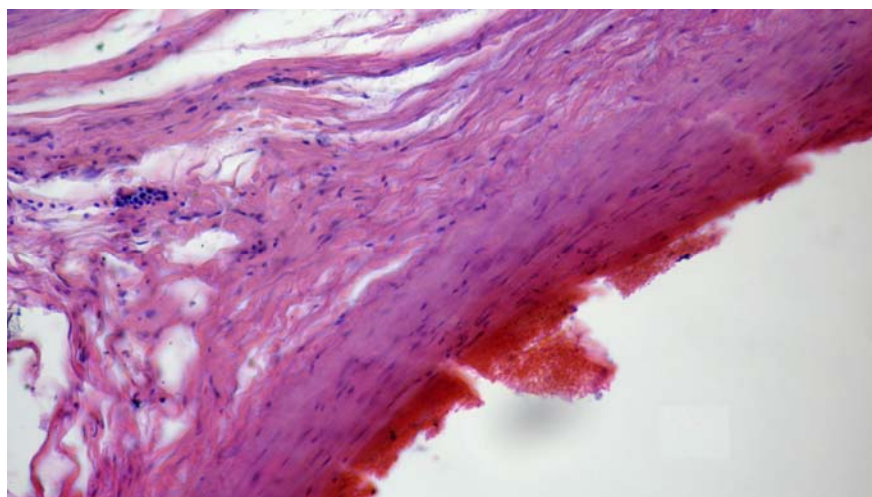


Рис. 4. Тромб, возникший в результате реакции эндотелия на повреждение в течение имплантации (оптический микроскоп, увеличение 400X)

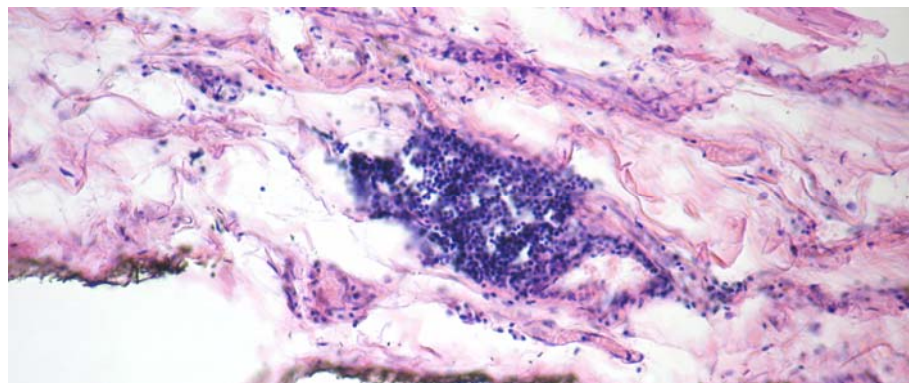


Рис. 5. Нейтрофильные лейкоциты, наблюдаемые в более глубоких слоях артериальных стенок (световой электронный микроскоп, увеличение 400X)

3. ОБСУЖДЕНИЕ

Успешная имплантация стента ограничена многими факторами, самым важным из которых является реакция ткани на механическое расширение просвета артерии (вены) имплантатом.

Суженный просвет коронарного сосуда обычно увеличивается в течение процесса имплантации стента, где за счёт механических свойств стента генерируются силы для сохранения надлежащего кровотока через сосуд. Однако реакция клеток гладких мышц, расположенных в стенке сосуда, – возникновение сжимающих сил, чьё направление противоположно силам, производимым стентом. Тогда в точках контакта стенки артерии или вены с участками имплантата круглой или квадратной формы начинается перестройка ткани. Коллаген и расположенные ниже упругие волокна сдавливаются и перемещаются либо вдоль, либо вглубь стенки. Впоследствии сжимается практически вся стенка. При использовании стентов этот процесс является основной причиной появления тромба.

При имплантации могут возникнуть два возможных процесса полимеризации фибрина. Первый – в области взаимодействия биологической ткани и имплантата. Поскольку поверхность стента обычно является шероховатой, на поверхности контакта появляются царапины. В основе второго процесса лежит механическое взаимодействие, однако природа его другая. Стент, размещенный в сосуде, должен ритмично и упруго сокращаться и расширяться в соответствии с сердечным биением. Имеют место микроперемещения частей имплантата по поверхности эпителия. Эти перемещения генерируют силы, действующие на эндотелиальные клетки и волокна соединительной ткани, вызывая деламинацию слоев сосуда и в результате коагуляции локальную инфильтрацию тканей лейкоцитами. После нескольких дней такого индуцирования имплантат частично погружается в стенку сосуда и от просвета окружается тромбом. В этот момент между стентом и сосудом возникает силовое взаимодействие. Такое взаимодействие может поддержать время фибринолиза, когда тромбоциты начинают выделять факторы роста, существующие в их цитоплазме, к стенке сосуда и в кровь. Это может вызвать длительный процесс, известный как рестеноз, где пролиферация (разрастание) миобластов и фибробластов и, как следствие, увеличение диаметра стенки снова медленно вызывают сужение просвета сосуда и, таким образом, увеличивают риск инфаркта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dudka, D.* Does restenosis phenomenon still limits coronary angioplasty effectiveness? / D. Dudka, Ł. Rzeszutko. – Krakow: Wydawnictwo Medyczne, 2003 (*in Polish*).
2. *Farb, A.* Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans / A. Farb, D.K. Weber, F.D. Kolodgie // *J. Circulation*. – 2002. – No. 105. – P. 2974–2980.
3. *Gieca, L.* Heart ischemic disease / L. Pieca. – Warsaw: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1996 (*in Polish*).
4. *Gil, R.* CADILLAC examination – summary / R. Gil, J. Kubica // *J. Kardiologia Inwazyjna*. – 2001. – Vol. 2, No. 11. – P. 15–16.
5. *Gruntzig, A.R.* Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty / A.R. Gruntzig, A. Senning, W.E. Siegenthaler // *The New England Journal of Medicine*. – 1979. – No. 301. – P. 61–68.
6. *Hara, H.* Role of stent design and coatings on restenosis and thrombosis / H. Hara, M. Nakamura, J.C. Palmaz. // *J. Advanced Drug Delivery Reviews*. – Vol. 58, No. 3. – P. 377–386.
7. *Łanda, K.* Comparison of clinical and costly effectiveness of a rapamycin releasing stent with invasive cardiology methods commonly used in Poland in treatment of heart ischemic disease / K. Łanda, R. Plisko, J. Weisło. – Krakow: HTA Consulting, 2002 (*in Polish*).
8. *Nakatani, M.* Mechanisms of restenosis after coronary intervention. Difference between plain old balloon angioplasty and stenting / M. Nakatani, Y. Takeyama, M. Shibata // *J. Cardiovascular Pathology*. – 2003. – Vol. 12. – P. 40–48.

9. *Serruys, P.* Handbook of coronary stents / P. Serruys, M. Kutryk. – London: Martin Dunitz Ltd, 1998.
10. *Welt, F.G.P.* Inflammation and restenosis in the stent era / F.G.P. Welt, C. Rogers // J. Arterioscler Thromb Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22. – P. 1769–1776.

MICROSCOPIC AND HISTOLOGICAL ANALYSIS OF THE MOLECULAR RESPONSE OF A CORONARY VESSEL AFTER STENT IMPLANTATION

D. Grygier, P. Kuropka, W. Dudziński (Wrocław, Poland)

There are many ways of treating the heart ischemic disease. One of the most popular is the coronary angioplasty with stent implantation. Stents are kind of metallic cylindrical implant, using to press plaque into the arterial wall and extend diameter to resume blood flow. Nevertheless, successful stent implantation is limited by numerous factors, among which tissue response to mechanical enlargement of artery lumen by implant. The serious problem of this intervention is thrombus formation which can increase the risk of re-blocking occurring within the stent and thus the risk of infarct. The presented research was aimed at microscopic and histological analysis of the mechanisms occurring in the vascular lumen and wall in the place where the vessel was extended by a coronary stent.

Key words: coronary angioplasty, stent, restenosis, neointima.

Получено 27 июня 2008