

ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ЗОНЕ ИМПЛАНТАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ НА МИОКАРД СОБАК

Тимербаев А.В.¹, Дмитриев И.В.³, Гасанов Э.К.¹, Ильинский И.М.¹, Шурыгин С.Н.², Шумаков Д.В.¹

¹ ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития, г. Москва

² Городская клиническая больница № 12, г. Москва

³ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

Нами были изучены морфологические характеристики и сроки образования соединительной ткани в зоне имплантации нескольких типов сетчатых эндопротезов на миокард собак. В качестве имплантационного материала использовали эндопротез «Эслан+ЭластоПОБ», эндопротез «Эслан», и эндопротез «Фторэкс». Сетчатые эндопротезы имплантировались на миокард собак. Исследование проводилось с помощью световой микроскопии. Послеоперационных осложнений, связанных с имплантацией эндопротезов, выявлено не было. Реакция со стороны мышечной ткани в ответ на имплантацию эндопротезов проявлялась выраженной экссудативной реакцией, отеком с разобщением волокон, формированием в ранние сроки воспалительной инфильтрации (на 20-е сутки). Образование грануляционной ткани сопровождалось прорастанием соединительно-тканых волокон в поры эндопротезов и формированием гигантских клеток воспаления. На более поздних сроках была выявлена инкапсуляция сетчатых эндопротезов соединительной тканью. Проводя сравнительную оценку имплантированных эндопротезов, можно отметить близкие по своим проявлениям тканевые реакции.

Ключевые слова: поддерживающее устройство сердца, «ЭластоПОБ», эндопротез, кардиомиопатия.

TESTS OF DIFFERENT TYPES OF IMPLANTS FOR CARDIAC SUPPORT DEVICE. MORPHOLOGICAL RESEARCH DATA

Timerbaev A.V.¹, Dmitriev I.V.³, Gasanov E.K.¹, Iljinsky I.M.¹, Shyrigin S.N.², Shumakov D.V.¹

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² Sclinical Hospital № 12, Moscow

³ Sklifosovsky Research Institute of Emergency, Moscow

Morphological research of canine cardiac tissues after implantation several types of implants has been made. The first group consisted of animals with implanted «Eslan+Elasto-POB» implants, the second was after implantation of «Eslan» implants, and the third group after «Ftorex» implants. Fabrics were implanted on canine heart muscular tissue. Muscular tissue with implant were examined by light microscopy. There were no early or late deaths of animals, no infectious complications in any groups and terms. The reactions in muscular tissue in response to implantation of implants were defined as typical pathological processes and manifested by alterative, exudative reactions with edema, ill-defined hydropic degeneration and formation of inflammatory infiltration in the early terms (20 days). The formation of mature granulation tissue was accompanied its invasion between pores of implants and giant-cell reaction (20 days). After that thin layer of connective tissue was formed at the periphery of implant (30 and 60 days). Development of ill defined fibrosis was revealed in late postoperative terms at the circumference of implant (30 days – 60 days). There were no substantial differences in features of tissue's responses to implantation of all types of implants.

Key words: cardiac support device, «ElastoPOB», implant, cardiomyopathy.

Статья поступила в редакцию 02.06.09 г.

Контакты: Тимербаев Артем Владимирович, аспирант отделения сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова».

Тел. 8-926-217-95-46, e-mail: artemtim@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты хирургического и консервативного лечения заболеваний, протекающих с дилатацией полостей сердца, снижением его насосной функции и синдромом ХСН, ведут к поиску альтернативных способов хирургической коррекции [1, 2]. Накопленный опыт дал толчок развитию нового поколения приспособлений, направленных на предотвращение прогрессирующей дилатации и восстановление формы левого желудочка путем пассивного механического сдерживания слабости его стенок, так называемой адинамической кардиомиопластики – имплантации экстракардиального сетчатого эндопротеза [3]. Наиболее известным и широко применяемым устройством является поддерживающее устройство сердца из полиэтилентерефталата со специальным способом плетения («CorCap™ Cardiac Support Device», Acorn cardiovascular, Inc.) [2, 3].

ЦЕЛЬ

В проводимом экспериментальном исследовании в сравнительном аспекте изучались механические свойства и биосовместимость нового композиционного эндопротеза «Эслан+ЭластоПОБ» (лавсановый эндопротез «Эслан», обработанный биodeградируемым полимерным покрытием «ЭластоПОБ» – ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия) с однородным лавсановым эндопротезом «Эслан», ООО «Линтекс», и однородным лавсановым эндопротезом с гидрофобным фторполимерным покрытием «Фторэкс», ООО «Линтекс».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе экспериментального корпуса ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития на 8 особях беспородных крупных собак обоих полов. Средний возраст животных составил $2,7 \pm 0,45$ года, средний вес – $24,3 \pm 2,8$ кг. До операции и в послеоперационном периоде животных содержали на стандартной лабораторной пище с использованием витаминов и минеральных добавок при неограниченном количестве воды.

В условиях операционной проводилась премедикация: использовали атропин (0,1% – 0,02 мг/кг). После наступления состояния каталепсии вводили внутривенно 0,2% раствор тиопентала натрия до исчезновения корнеальных рефлексов и сужения зрачков. Собаку интубировали и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких РО-9. Основной наркоз проводили фторотаном 0,5–1,0 об% с кислородом (40–60%), либо под тотальной внутривенной

анестезией. Интраоперационно проводился мониторинг ЭКГ по трем отведениям. Выполнялись левосторонняя торакотомия в 4-м межреберье, вскрытие перикарда и ревизия сердца. Осуществлялась экстракардиальная имплантация стерильных сетчатых эндопротезов. Сетчатые эндопротезы фиксировали к эпикарду отдельными узловыми швами нитью Surgipro 4/0. Осуществлялись тщательный гемостаз, установка дренажей в полость перикарда и переднее средостение, послойное ушивание раны. Животных выводили из эксперимента на 20, 30, 60-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза. Премедикация и общая анестезия выполнялись по стандартной методике. После выполнения левосторонней торакотомии в 4-м межреберье визуально оценивалось сердце с имплантированным эндопротезом (миграция или смещение эндопротеза, количество и локализация спаек между эндопротезом и перикардом). Затем сердце извлекалось для гистологического исследования.

Суммарная площадь спаечного процесса между эндопротезом, имплантированным на сердце, и перикардом определялась следующим путем: зона спаечного процесса окрашивалась раствором бриллиантового зеленого, затем делались отпечатки на миллиметровой бумаге с последующим подсчитыванием их суммарной площади.

Гистологическое исследование проводилось на базе патологоанатомического отделения ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития. Из базальной, средней и верхушечной части ЛЖ каждого сердца были получены поперечные срезы толщиной 3 мм. Образцы биоптатов фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин по стандартной методике. Исследовали 8 макропрепаратов, из которых сделали 252 серийных среза толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону, и выполнялась ШИФ-реакция. Исследование проводилось с помощью световой микроскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Независимо от типа искусственного материала на всех сроках после имплантации сетки не было обнаружено признаков ее миграции относительно первоначального расположения. Течение послеоперационного периода было гладким, каких-либо послеоперационных осложнений, связанных с имплантацией лавсановых эндопротезов, выявлено не было.

Результаты, полученные при подсчете суммарной площади спаек, образованных между эндопротезом и перикардом, представлены в табл. 1.

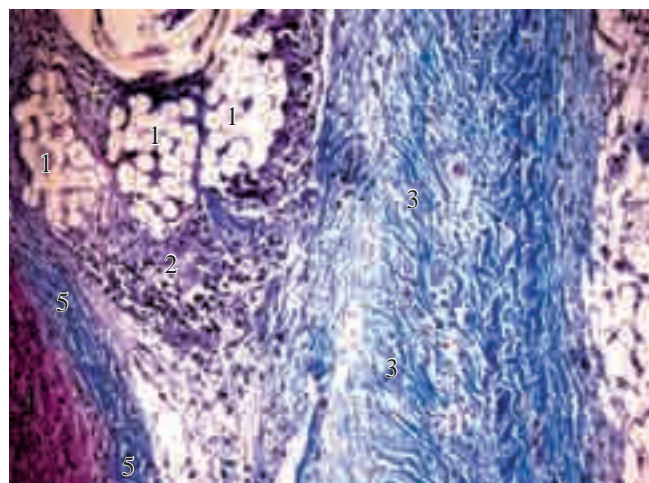
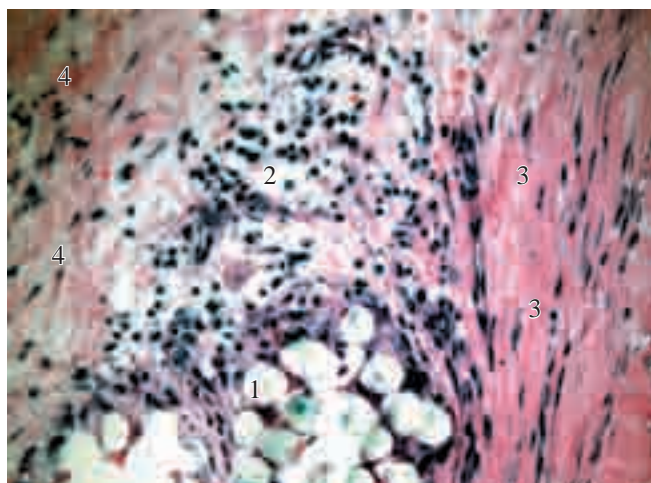


Рис. 1. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки «Эслан» через 20 суток после имплантации ее на миокард правого желудочка: А – окраска гематоксилином и эозином; Б – окраска по Массону. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4). $\times 200$

Таблица 1

Результаты суммарной площади спаек между эндопротезом и перикардом

Эндопротез	Эслан	Фторэкс	Эслан+ ЭластоПОБ
Суммарная площадь (см ²)	14,17 ± 4,6	9,08 ± 2,4	3,32 ± 1,3

При гистологическом исследовании на 20-е сутки после имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан» наблюдаются признаки хорошо выраженной воспалительной реакции в виде полнокровия сосудов и массивной инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами. Филаменты сетки окружены фибрином, который инфильтрирован сегментоядерными лейкоцитами. В миокарде под сеткой отмечаются умеренный отек, выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Деструктивных изменений структур не обнаружено. Наблюдается процесс активного формирования соединительной ткани с тенденцией к упорядочиванию ориентации коллагеновых волокон (рис. 1, 2).

В образовавшихся между имплантированным эндопротезом и перикардом спайках отмечается значительная мононуклеарно-полинуклеарная инфильтрация, а также отек с признаками разобщения коллагеновых волокон. Четкой трехмерной ориентации коллагеновых волокон не обнаружено.

Через 30 суток с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан» филаменты сетки находятся в толще соединительной ткани, большинство волокон которой ориентированы циркулярно относительно ее структур. Признаки отека минимальны, разобщения волокон практически не отмечается. Количество полнокровных сосудов также минимально. Визуализируется деформация просвета коронарной артерии за счет компрессии слоем вновь образован-

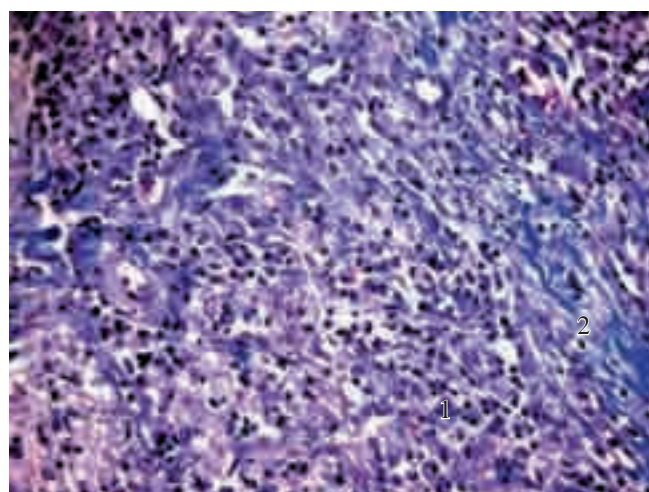


Рис. 2. Грануляционная ткань спаек между имплантированным эксплантатом и перикардом. Окраска гематоксилином и эозином. Лейкоцитарная инфильтрация (1), разобщенные в результате отека коллагеновые волокна (2). $\times 200$

ной соединительной ткани. Лейкоцитарная инфильтрация минимальна и представлена мононуклеарными нейтрофильными лейкоцитами (рис. 3).

Таким образом, на 20-е сутки после имплантации эндопротеза «Эслан» наблюдается выраженная воспалительная реакция в виде развития в месте контакта «эпикард–эндопротез» выраженного отека ткани с разобщением коллагеновых волокон вновь образующейся соединительной ткани, полнокровия кровеносных сосудов, беспорядочной ориентации коллагеновых волокон, а также массивной полинуклеарной инфильтрации. На 30-е сутки с момента имплантации эндопротеза отмечаются уменьшение степени выраженности отека, преимущественно циркулярное расположение волокон соединительной ткани вокруг филаментов сетки, смена полинуклеарной инфильтрации на смешанную, что

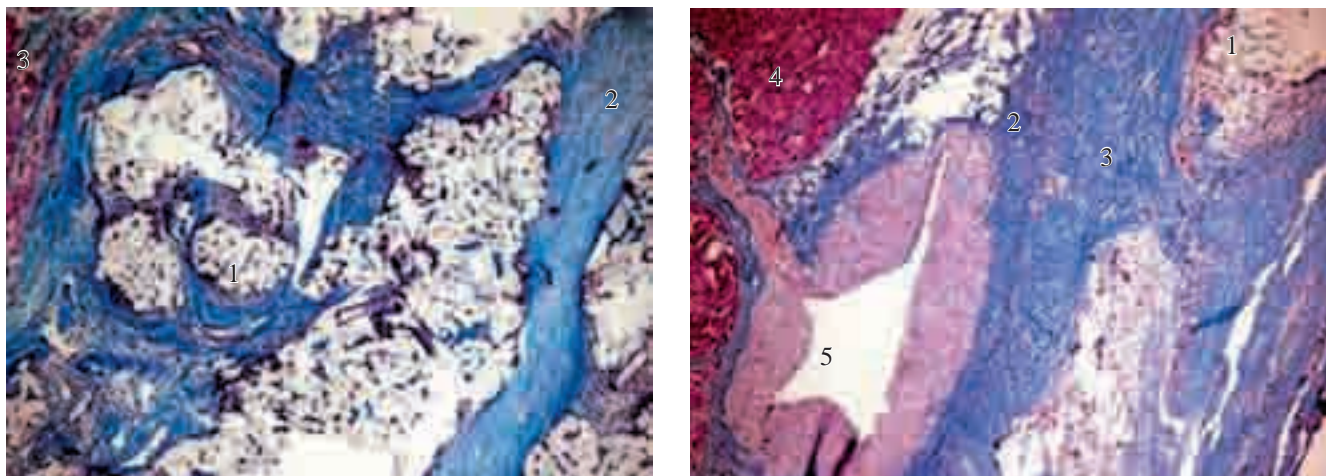


Рис. 3. Гистологические изменения в тканях вокруг филантов сетки «Эслан» через 30 суток после имплантации ее на миокард. Филанты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани (3), мышечные волокна миокарда (4), просвет коронарной артерии (5). Окраска по Массону. ×100

свидетельствует о смене характера воспалительной реакции с острой на хроническую. Количество новообразованных сосудов увеличивается прямо пропорционально сроку с момента имплантации.

При гистологическом исследовании на 20-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» наблюдаются признаки выраженной воспалительной реакции в виде полнокровия сосудов и мононуклеарной лейкоцитарной инфильтрации. Филанты сетки окружены молодой соединительной тканью, без четкой ориентации коллагеновых волокон, и инфильтрированы преимущественно нейтрофильными лейкоцитами (рис. 4, 5). В миокарде под эндопротезом отмечаются незначительный отек и разобщение мышечных волокон, перивазальное воспаление, полнокровие сосудов и лейкоцитарная мононуклеарно-полиноуклеарная инфильтрация. Деструктивных изменений структур не обнаружено. Во вновь образованной соединительной ткани отмечаются незрелые кровеносные сосуды.

На 30-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» в сравнении с данными, полученными при имплантации на 20 суток, отмечается значительное снижение активности воспалительной реакции, проявляющееся уменьшением количества полнокровных сосудов и снижением выраженности нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации, представленной мононуклеарными лейкоцитами. Филанты сетки находятся в толще соединительной ткани, волокна которой ориентированы циркулярно относительно ее структур, отмечается неполное «созревание» соединительной ткани. Наблюдается незначительное разобщение мышечных волокон миокарда за счет сохраняющегося отека (рис. 6).

Вокруг филантов сетки во вновь образованной соединительной ткани четко визуализируются циркулярная ориентация коллагеновых волокон и незначительное количество незрелых новообразованных полнокровных кровеносных сосудов (рис. 7).

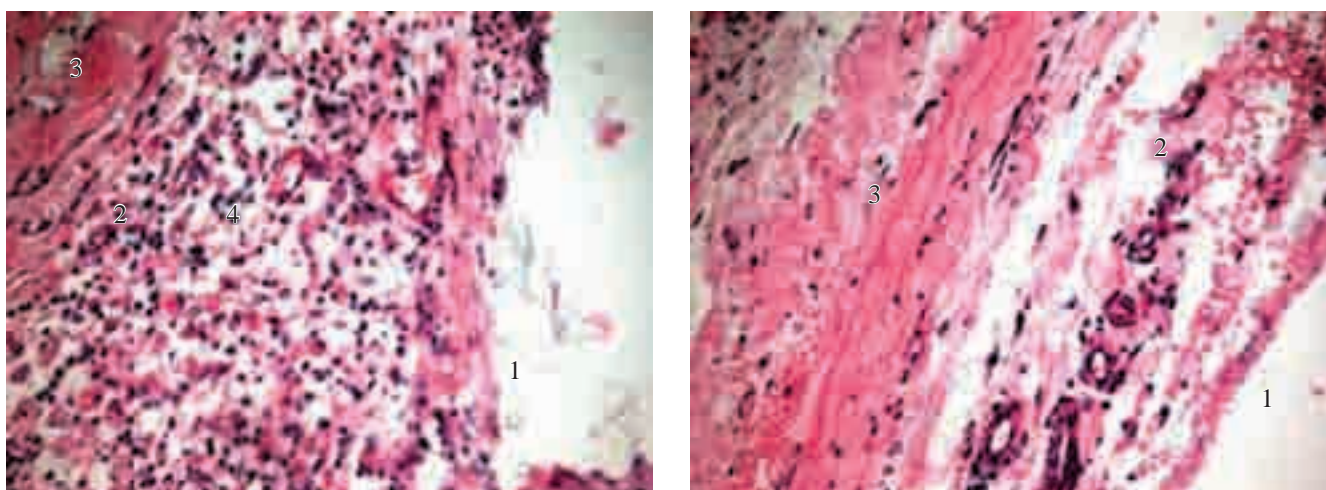


Рис. 4. Гистологические изменения на 20-е сутки с момента имплантации эндопротеза «Фторэкс» на миокард правого желудочка. Окраска гематоксилином и эозином. ×200. Здесь и на рис. 5: филанты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4)

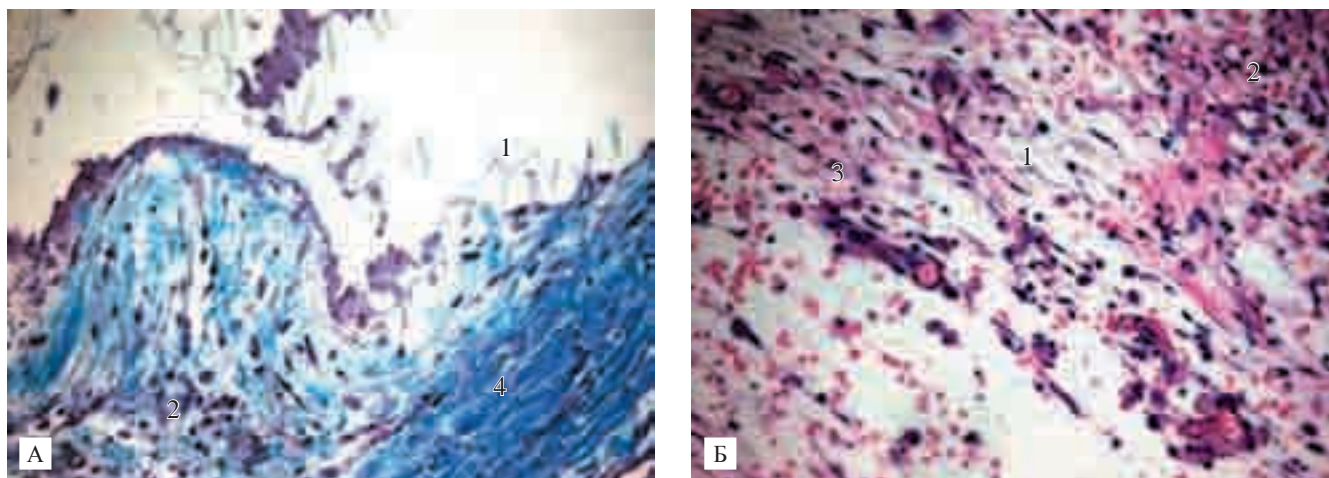


Рис. 5. Гистологические изменения на 20-е сутки с момента имплантации эндопротеза «Фторэкс» на миокард правого желудочка: А – отмечается ориентация коллагеновых волокон вновь образованной соединительной ткани, участки нейтрофильной инфильтрации; Б – отчетливо видны признаки воспалительной реакции с разобщением волокон, лейкоцитарной инфильтрацией, большим количеством полнокровных сосудов. Окраска по Массону. $\times 200$

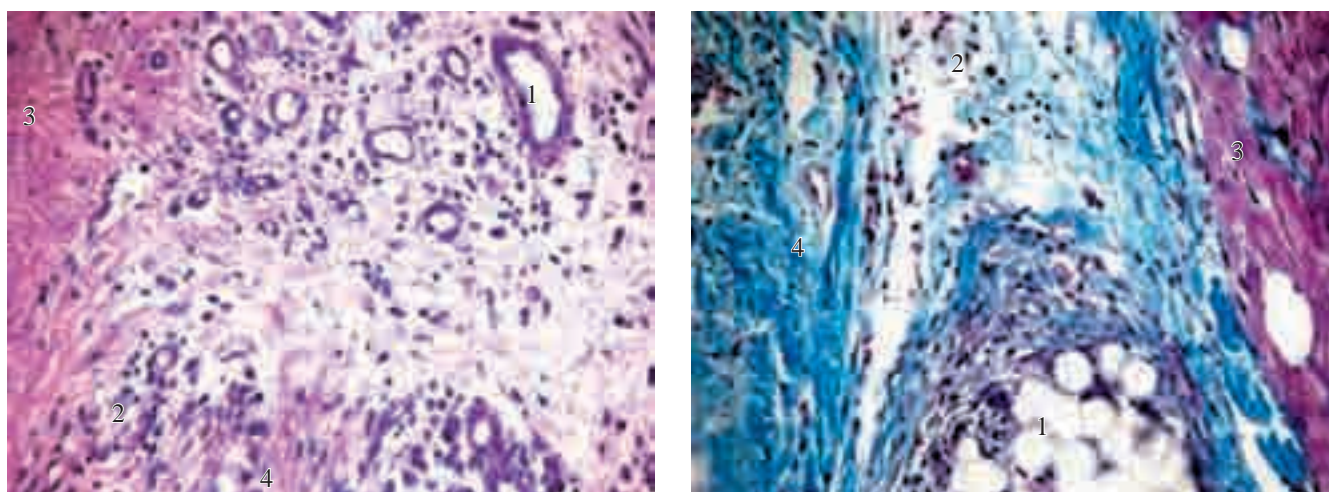


Рис. 6. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки через 30 суток после имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» на миокард. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани (4). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Таким образом, на 20-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» наблюдается выраженная воспалительная реакция в виде развития в месте контакта «эпикард–эндопротез» выраженного отека ткани с разобщением ее коллагеновых волокон вновь образующейся соединительной ткани, полнокровия кровеносных сосудов, беспорядочной ориентации коллагеновых волокон, а также массивной полинуклеарной инфильтрации. На 30-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза отмечаются уменьшение степени выраженности отека, с незначительным циркулярным расположением волокон соединительной ткани вокруг филаментов сетки, смена полинуклеарной инфильтрации на смешанную, что свидетельствует о смене характера воспалительной реакции с острой на хроническую.

Сравнивая результаты гистологических исследований после имплантации животным сетчатых



Рис. 7. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки через 30 суток после имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» на миокард левого желудочка. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани (4). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

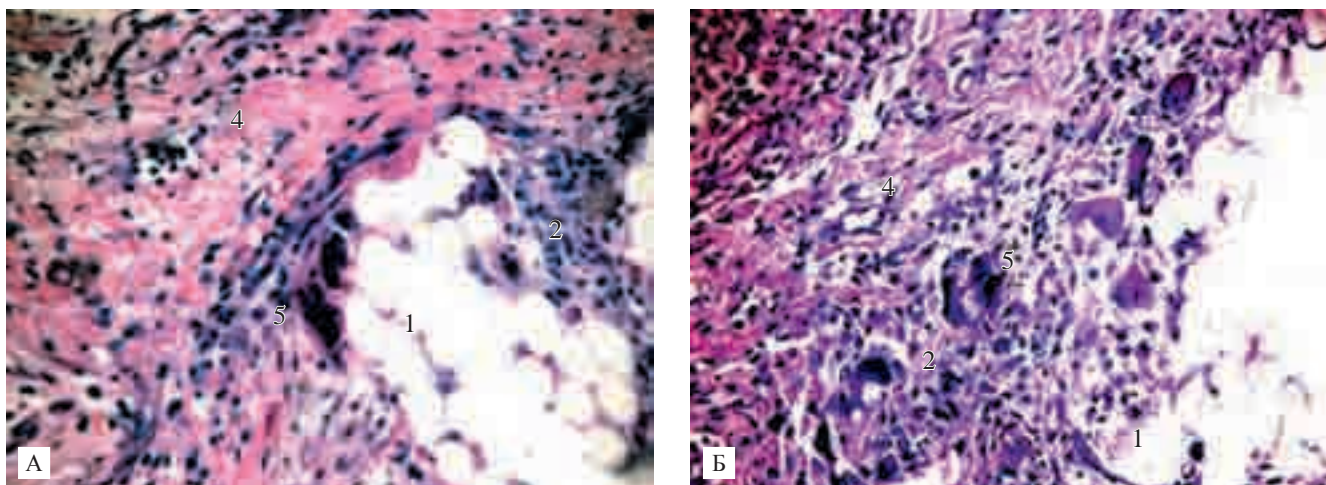


Рис. 8. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки через 20 суток после имплантации композиционного эндопротеза «Эслан + ЭластоПОБ» на миокард: А – передней стенки левого желудочка, Б – задней стенки левого желудочка. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4), гигантские клетки инородных тел (5). Окраска гематоксилином и эозином. ×200

эндопротезов «Эслан» и «Фторэкс» на 20-е и 30-е сутки после имплантации, можно отметить близкие по своим проявлениям тканевые реакции, сопровождающиеся элементами воспаления с последующим формированием в зоне имплантации соединительной ткани.

На 20-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан», покрытого «ЭластоПОБ», наблюдаются признаки выраженной воспалительной реакции в виде полнокровия сосудов и нейтрофильной, преимущественно мононуклеарной лейкоцитарной инфильтрации. Филаменты сетки окружены молодой соединительной тканью, наблюдается тенденция к упорядочиванию ориентации ее коллагеновых волокон, инфильтрированных нейтрофильными лейкоцитами. В миокарде под сеткой отмечаются умеренный отек и выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Деструктивных изменений ее структур не обнаружено. На микрофотографии отчетливо видны гигантские клетки инородных тел (рис. 8, 9).

При гистологическом исследовании на 30-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан», покрытого «ЭластоПОБ», обнаружено, что филаменты сетчатого эндопротеза окружены рыхлой новообразованной соединительной тканью со значительным количеством вновь образованных незрелых кровеносных сосудов, коллагеновые волокна которой циркулярно ориентированы. Выраженность лейкоцитарной инфильтрации минимальна и представлена мононуклеарными лейкоцитами. Деструктивных изменений не выявлено (рис. 10).

При гистологическом исследовании на 60-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан», покрытого «ЭластоПОБ», обнаружено образование рыхлой соединительной ткани со значительным количеством новообразованных со-

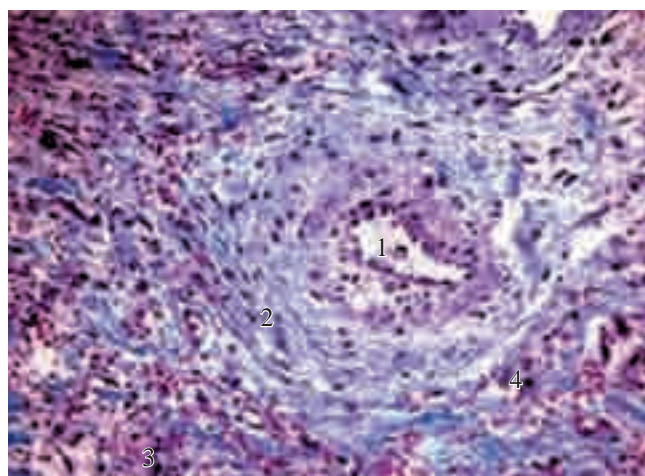


Рис. 9. На микрофотографии в поле зрения попал просвет вновь образованного сосуда соединительной ткани. Отмечаются признаки перивасального воспаления. Коллагеновые волокна четко ориентированы вокруг сосуда. Отмечаются признаки воспалительной реакции: полнокровие сосудов, мононуклеарная нейтрофильная инфильтрация. Просвет сосуда (1), лейкоцитарная инфильтрация (2), полнокровие сосудов (3), отек + разобщение соединительно-тканевых волокон (4). Окраска по Массону. ×400

судов. Коллагеновые волокна образовавшейся соединительной ткани ориентированы циркулярно. Ассоциация лейкоцитов представлена незначительным количеством мононуклеаров (рис. 11).

На основании полученных нами данных можно сделать заключение о том, что на 20-е сутки после имплантации животному сетчатого эндопротеза «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ» гистологически в зоне имплантации эндопротеза наблюдается выраженная воспалительная реакция в виде развития в месте контакта «эпикард–эндопротез» выраженного отека ткани с разобщением ее коллагеновых волокон вновь образующейся соединительной

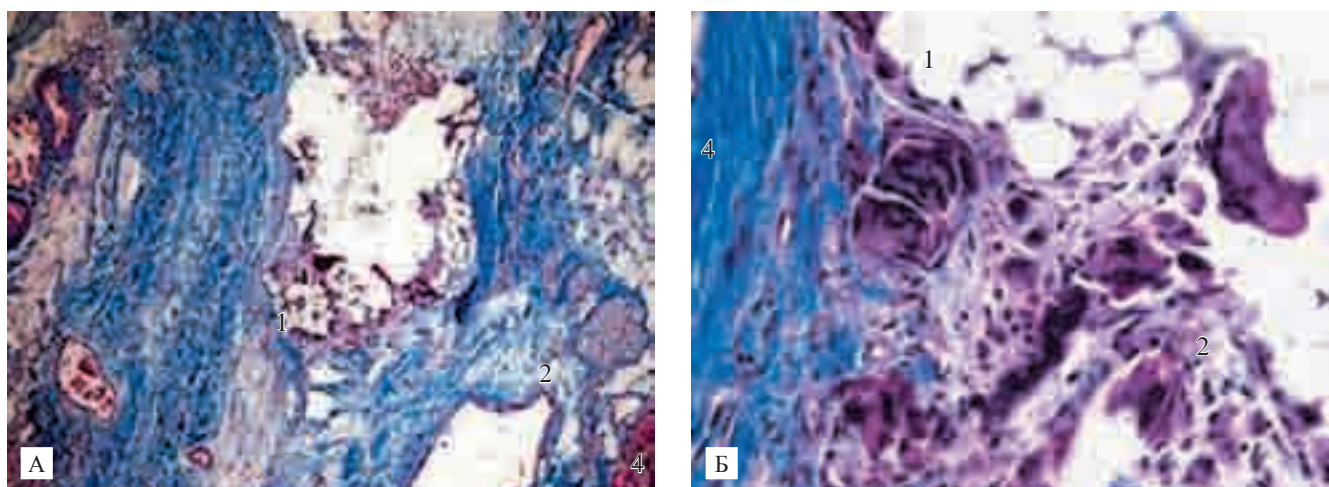


Рис. 10. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки через 30 суток после имплантации композиционного эндопротеза «Эслан + ЭластоПОБ» на миокард. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4). Окраска по Массону. А – $\times 100$; Б – $\times 200$

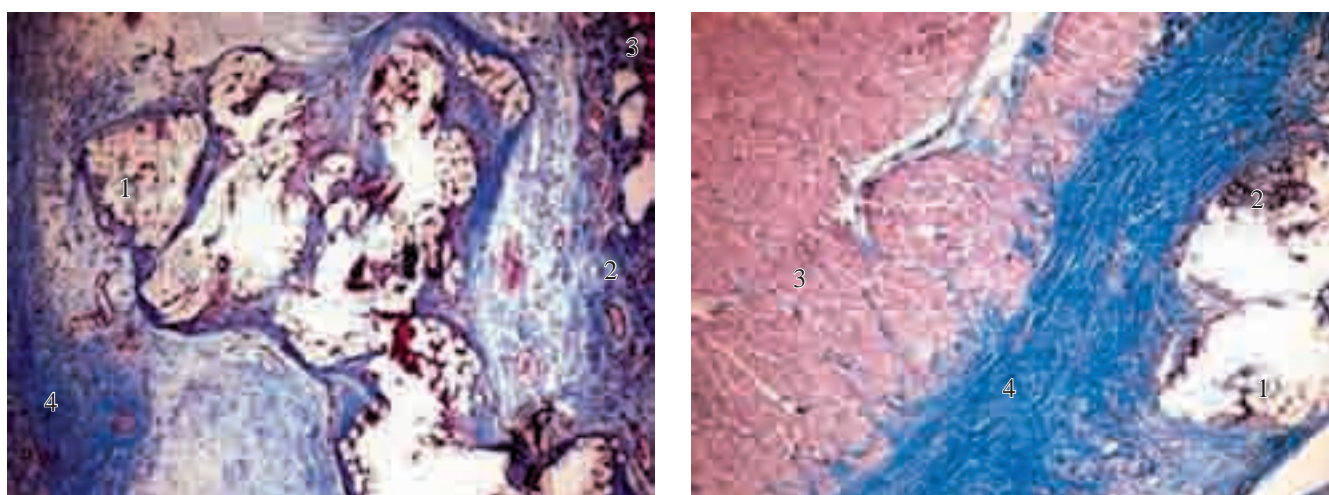


Рис. 11. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки через 60 суток после имплантации композиционного эндопротеза «Эслан + ЭластоПОБ» на миокард. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4). Окраска по Массону. $\times 100$

тканью, полнокровия кровеносных сосудов, тенденция к упорядочиванию ориентации коллагеновых волокон, а также массивной полинуклеарной инфильтрации. На 30-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза отмечаются снижение степени выраженности отека и более ранняя смена полинуклеарной инфильтрации на смешанную. Коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани имеют циркулярную ориентацию. Также отмечается уменьшение полнокровия сосудов. На 60-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза отек ткани отсутствует, ассоциация лейкоцитов представлена незначительным количеством мононуклеаров. Коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани имеют циркулярную ориентацию.

Сравнивая результаты гистологических исследований после имплантации животным сетчатых эндопротезов «Эслан», «Фторэкс» и «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ» на 20, 30 и 60-е сутки после

имплантации, можно отметить близкие по своим проявлениям тканевые реакции, сопровождающиеся элементами воспаления с последующим формированием в зоне имплантации соединительной ткани. Однако в сравнении с сетчатыми эндопротезами «Эслан» и «Фторэкс» при имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ» данные проявления менее выражены.

ВЫВОДЫ

Проводя сравнительную оценку различных искусственных материалов, используемых в качестве эндопротезов для адинамической кардиоластики, можно отметить близкие по своим проявлениям тканевые реакции, сопровождающиеся элементами воспаления с последующим формированием соединительной ткани в зоне имплантации. О биологической совместимости данных материалов свидетельствует отсутствие послеоперационных

осложнений и образование соединительно-тканной капсулы, прорастающей в элементы сетки. Оценка репаративных изменений в зоне имплантации различных эндопротезов не показала каких-либо значимых различий, зависящих от вида имплантируемой сетки. Анализируя данные, полученные нами при гистологическом исследовании микропрепаратов сердца животных на 20, 30 и 60-е сутки после имплантации сетчатых эндопротезов «Эслан», «Фторекс», «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ» по выраженности воспалительного процесса, степени неоангиогенеза, времени, необходимого для циркулярной ориентации коллагеновых волокон вновь образованной соединительной ткани наиболее

предпочтительным выглядит сетчатый эндопротез «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М.* Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада, 2004. С. 321–374 с.
2. *Villemot J.P., Li Y., Schjoth B. et al.* Advanced cardiac failure. New surgical approaches // *Presse Med.* 2000. Vol. 29. № 36. P. 1995–2003.
3. *Burkhoff D., Holmes J.W., Madigan J. et al.* Left ventricular assist device-induced reverse ventricular remodeling // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2000. Vol. 43. № 1. P. 19–26.