

ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО СТЕНТА НА СОСУДИСТУЮ СТЕНКУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Применение интервенционных вмешательств в клинической практике является перспективным направлением лечения ИБС. Впервые в РБ, группой исследователей, был разработан и подвергнут испытаниям первый отечественный проволочный стент с S-образными элементами. В данной статье показано влияние стента BY-S-Stent на сосудистую стенку экспериментальных животных в разные сроки после имплантации. Формирование неоинтимы, которая по своему клеточному составу аналогична средней оболочке артерии, начинается на первой неделе после имплантации. Пролиферация гладкомышечных клеток достигает максимума к 3 месяцу. Ключевые слова: заболевание коронарных артерий, стент, имплантация, неоинтима, гиперплазия.

The application of interventional methods in clinical practice is a perspective direction of treatment ischemic heart disease. For the first time in Republic of Belarus by the group of researchers, was developed and tested the first domestic wire stent with S-figurative elements. In a given article the influence of BY-S-Stent on a vessel wall of experimental animals in different terms after implantation is shown. The neointima formation, which on cellular composition is similar to media, begins on the first week after implantation. Proliferative response of smooth muscle cells reaching a maximum by 3 month.

Key words: coronary artery disease, stent, implantation, neointima, hyperplasiya

На сегодняшний день в лечении острой и хронической ИБС важное место заняли методы, позволяющие восстановить адекватный кровоток в атеросклеротически измененных артериях. Наиболее часто применяется медикаментозная терапия и хирургическая реваскуляризация миокарда. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) наиболее часто применяемый интервенционный метод в лечении атеросклеротически обусловленных стенозов. Ее выполнение позволяет добиться реканализации в 91 случае из 100 при проценте рецидивирующей ишемии или инфаркта равном 5-15 % (данные Primary Angioplasty Registry). В мире ежегодно выполняется более 1 млн. ЧТКА (данные последних 5 лет) [10].

Еще более перспективным для реваскуляризации миокарда при ИБС и других сосудистых патологиях является использование внутрисосудистых эндопротезов (стентов). Проведенные рандомизированные исследования по изучению данного метода показали снижение у стентированных пациентов случаев рестеноза и реоклюзии, подтвержденное как ангиографически, так и клинически, по сравнению с пациентами лечеными с помощью ЧТКА [4,5], хотя известно, что после имплантации стента запускается механизм сложного взаимодействия между кровью и имплантантом. В частности, сразу начинаются процессы эндотелизации поверхности стента, длящиеся по оценкам различных авторов от 1 до 4-12 недель [8,9] и способные запустить патологические механизмы рестеноза. Рестенотические образования состоят из клеток, весьма

похожих на миоциты, имеющих круговую ориентацию вокруг просвета артерии и с большим содержанием внеклеточного матрикса, что было доказано другими исследователями [6,7].

В Республике Беларусь реваскуляризация миокарда посредством ЧТКА осуществляется с 1986г. За период до 2000 года выполнено 234 коронарных ангиопластики. В 2000г их было 73, из них с имплантацией стентов – 54 [2]. Существенно сдерживает развитие интервенционных методов в лечении больных ИБС и другими сосудистыми патологиями отсутствие в Республике Беларусь отечественного производства сосудистых эндопротезов.

К сегодняшнему дню впервые в РБ группой исследователей разработан и подвергнут лабораторно-клиническим испытаниям первый отечественный стент ВУ-S-Stent.

Целью настоящего исследования было оценить воздействие стента ВУ-S-Stent на сосудистую стенку экспериментальных животных в разные сроки после имплантации.

Материалы и методы

Изучаемый стент относится к стентам проволочного типа с S-образными элементами.

Исследования выполнены на беспородных собаках-кобелях массой 15-23 кг в соответствии с приказом Минвуза СССР №742 от 13.11.84 «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», «Правилами работы с экспериментальными животными» (Утверждены Ученым Советом МГМИ 24/04/1996г) и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [3]. При проведении интервенционных процедур использованы стандарты American Heart Association's «Guidelines for the Use of Animals in Research» и Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Revised 1996).

Материал для гистологического исследования получали путем изъятия сегментов стентированных бедренных артерий экспериментальных животных в сроки 2 часа, 1, 7, 14, 30, 90, 180 суток. Препараты (n=180) фиксировали по стандартной методике. Парафиновые срезы изучаемых участков артерии окрашивали гематоксилин-эозином, по ван-Гизону, ШИК на гликоген и методом MSB.

Морфометрический анализ выполнялся при помощи программно-аппаратного комплекса «Leica-Qwin»[1]. Определяли: толщину мышечной стенки сосуда (m); толщину пролиферативного слоя эндотелия между витками стента (n1) и в месте непосредственного контакта со стенкой сосуда (n2); внутренний диаметр (D), площадь просвета сосуда (S), площадь поперечного сечения неоинтимы (Sn) и площадь мышечной оболочки (Sm). Степень рестеноза рассчитывали в процентах от площади просвета сосуда.

Результаты и обсуждение

Во всех наблюдаемых случаях после имплантации стентов бедренно-повздошный сегмент был проходим для тока крови. Случаев критической диссекции выявлено не было, так как размеры стента и баллона предварительно выверялись с размерами артерии. Поскольку имплантанты устанавливались в сосуды без атеросклеротических повреждений, то это значительно минимизировало травматичное воздействие на эндотелий.

Гистологическое исследование показало следующую динамику развития неоинтимы после стентирования проволочным By-S-Stent-ом.

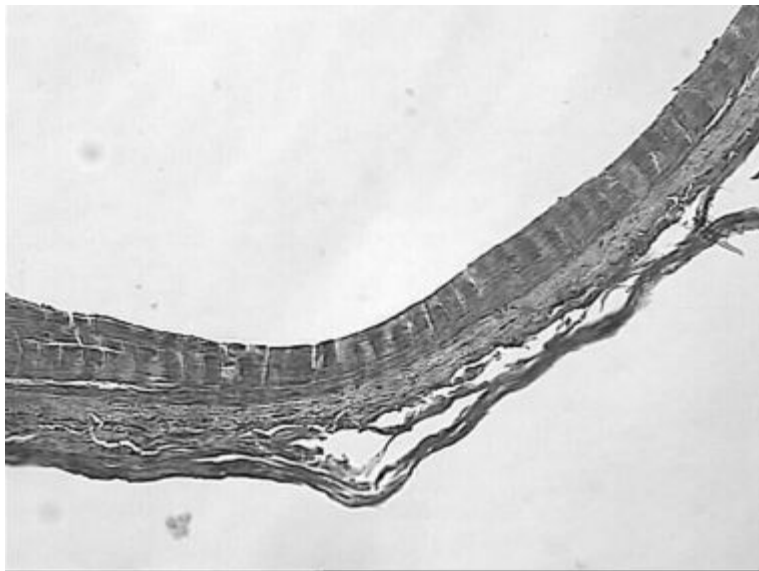


Рис. 1. Поперечный срез артерии через 2 часа после имплантации стента в месте прилегания витка эндопротеза к стенке сосуда. Окраска MSB. Увеличение 20х

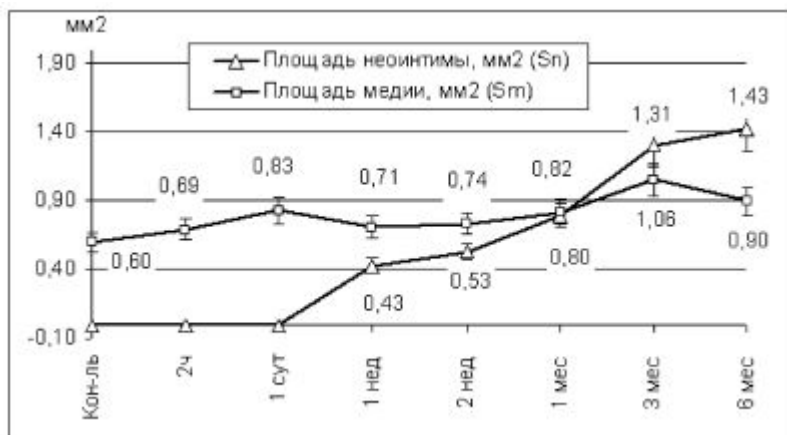


Рис.2 Площади неоинтимы и меди в динамике после стентирования

Через 2 часа после стентирования диаметр просвета артерии увеличивался до $3,22 \pm 0,24$ мм, что составляло 110% от контрольного диаметра $2,95 \pm 0,18$ мм. При этом площадь просвета сосуда в опытной группе ($8,03 \pm 1,31$ мм²) была достоверно выше, чем в контрольной - $6,88 \pm 0,85$ мм² ($P < 0,05$). Толщина меди в эти же сроки после начала эксперимента не изменилась: 63 ± 19 мкм против 65 ± 13 мкм у контрольной группы, так же, как и площадь мышечной оболочки - $0,60 \pm 0,10$ мм² и $0,69 \pm 0,07$ мм² соответственно. На препаратах полученных в этот контрольный срок можно наблюдать обычное строение сосудистой стенки: адвентицию, окрашенную в синий цвет (рис. 1) и мышечную оболочку красного цвета с тонкими прослойками соединительной ткани. На внутренней оболочке видна извитая внутренняя эластическая мембрана с небольшими остатками фибрина. Место прилегания стента к стенке артерии хорошо заметно. Оно имеет форму дуги. Эндотелиоциты частично отсутствуют. Миоциты располагаются продольно и имеют слегка удлиненную форму с гомогенной межклеточной субстанцией. В адвентиции прослеживаются редко расположенные фибробласты.

На следующем этапе исследования через 1 сутки после имплантации стента диаметр просвета не претерпел изменений и составлял $3,25 \pm 0,29$ мм, а его площадь $8,34 \pm 1,52$ мм². Аналогичные параметры у мышечной оболочки были увеличены до 80 ± 22 мкм ($P < 0,05$) и $0,83 \pm 0,10$ мм² ($P < 0,05$). Гистологические срезы не выявили существенной разницы в изменении структуры, по сравнению с ранними наблюдениями.

Через 7 дней от начала эксперимента диаметр просвета сосуда несколько уменьшился, по сравнению с первыми сутками до $3,05 \pm 0,20$ мм. В то же время наблюдалось уменьшение площади просвета сосуда, которая составила $7,15 \pm 0,96$ мм². Также уменьшилась площадь и толщина меди и $0,71 \pm 0,08$ мм² и 73 ± 20 мкм, соответственно, за счет развития соединительнотканых волокон на границе меди и адвентиции. Нарушена ориентация миоцитов, которые гиперхромны и палочковидны. Имеются нарушения атрофического типа. Изучаемые препараты содержали новообразованную ткань, которая находилась внутри от мышечной оболочки сосуда. Толщина ее была различна и колебалась от 26 ± 5 мкм в местах прилегания витков стента к стенке сосуда до 43 ± 13 мкм между витками.

Однако спустя 30 дней после постановки стентов, диаметр артерий $2,83 \pm 0,25$ мм был меньше контрольной группы, но статистически достоверной разницы отмечено не было. Площадь просвета на данном этапе исследования составляла $6,33 \pm 1,04$ мм². Толщина мышечной оболочки увеличилась почти на 40% по сравнению с контрольной группой до 90 ± 20 мкм ($P < 0,05$). Площадь меди достигла $0,82 \pm 0,09$ мм² ($P < 0,05$). Продолжался интенсивный рост неоинтимы. Ее площадь достигла $0,80 \pm 0,09$ мм² ($P < 0,05$), что было практически в 2 раза больше аналогичного показателя на 1 неделе исследования (рис. 2). Толщина неоинтимы под витками стента равнялась 47 ± 18 мкм ($P < 0,05$), а в промежутках свободных от имплантата 81 ± 20 мкм ($P < 0,05$).

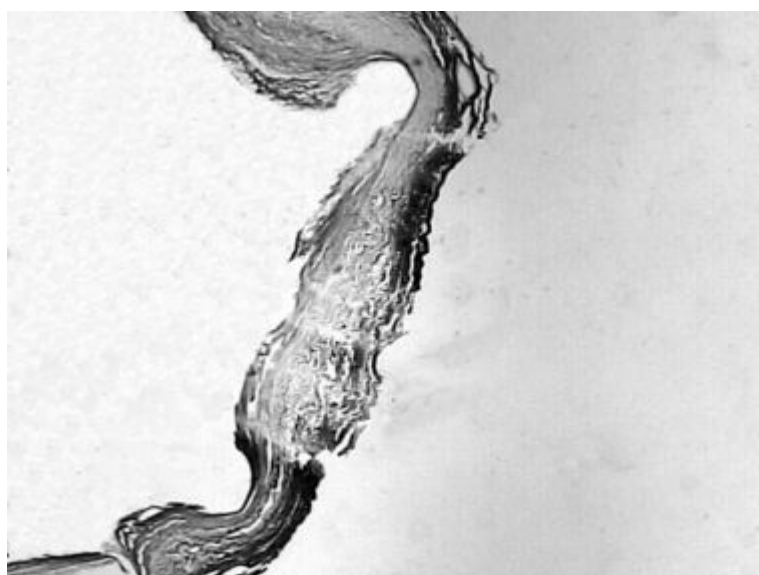


Рис. 3. Вид сегмента стенки сосуда при небольшом увеличении через 3 мес. после имплантации стента. Окраска по ван-Гизону. Увеличение 50х.

Через 90 дней от начала эксперимента диаметр и площадь просвета артерии были достоверно уменьшены, по сравнению с контрольной группой. Так, диаметр составлял $2,63 \pm 0,30$ мм ($P < 0,05$), а площадь $5,42 \pm 1,31$ мм² ($P < 0,05$).

Продолжала утолщаться мышечная оболочка. Ее площадь достигла $1,06 \pm 0,12$ мм² ($P < 0,05$) при толщине 122 ± 28 мкм ($P < 0,05$). Рост неоинтимы не остановился - ее площадь равнялась $1,31 \pm 0,16$ мм² (увеличение в 3 раза по сравнению с первой неделей) ($P < 0,05$) при толщине неоинтимы 132 ± 15 мкм ($P < 0,05$) между витками и 56 ± 12 мкм ($P < 0,05$) в месте прилегания проволоки к сосудистой стенке (рис. 3).

В контрольный срок 180 дней диаметр сосуда, хотя и уменьшился до $2,55 \pm 0,24$ мм ($P < 0,05$), но незначительно, по сравнению с 3-х месячным препаратом. По сравнению с контрольной группой уменьшение диаметра составило 15% (рис. 4). На 28% уменьшилась площадь просвета сосуда, которая стала $5,08 \pm 0,98$ мм² ($P < 0,05$). Была отмечена обратная регрессия медики, по сравнению с предыдущим этапом исследования, с уменьшением толщины до 110 ± 25 мкм и площади до $0,9 \pm 0,10$ мм², которые, однако были существенно толще, чем у контрольной группы ($P < 0,05$). Площадь неоинтимы практически не изменилась по сравнению с трехмесячными препаратами - $1,43 \pm 0,17$ мм², как и толщина под витками стента - 59 ± 15 мкм, так и между 145 ± 23 мкм.

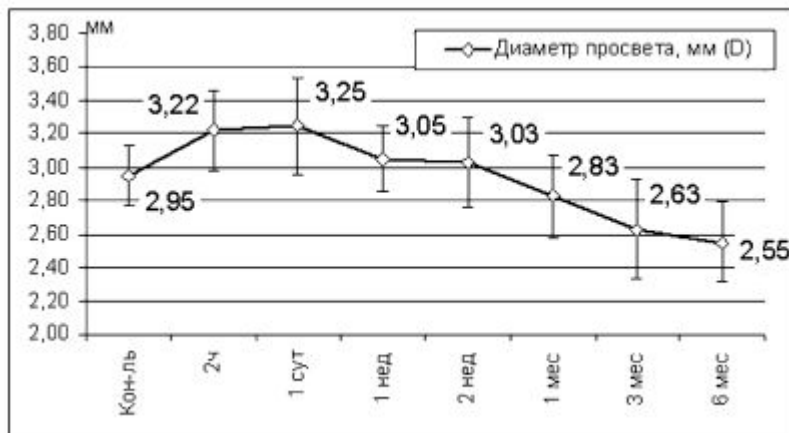


Рис 4. Динамика изменения просвета сосуда после имплантации стента

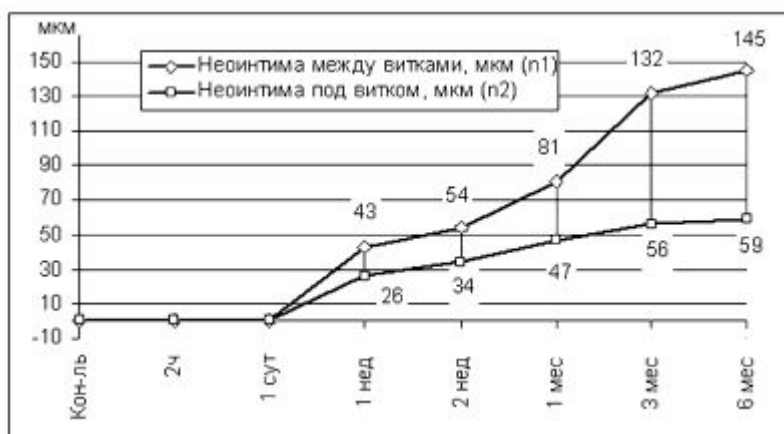


Рис. 5. Толщина неоинтимы в различные сроки после имплантации стента в промежутках и под витками проволоки.

Таким образом, сразу после имплантации стента происходит активация патоморфологического каскада превращений, достигающих максимума к 3 месяцу. Формирование неоинтимы начинается на первой неделе после имплантации и идет различными темпами в местах прилегания витков стента к сосудистой стенке и между ними (рис. 5).

Неоинтима по своему клеточному составу аналогична средней оболочке артерии и отличается значительной адгезией к виткам стента. Происходящие в дальнейшем изменения толщины сосудистой стенки во всех оболочках сосуда зависят, как мы полагаем, от силы механического воздействия на подлежащие ткани. Однако погружение металлических элементов стента в новообразованную оболочку приводит к потере тромбогенности эндопротеза.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М. Медицина, 1990.
2. Альхимович В.М., Бельская М.И., Бычкова Н.М. // *Здравоохранение*. 2002. №7. С. 39.
3. Денисов С.Д., Морозкина Т.С. // *Здравоохранение*. 2001. №4. С.40.
4. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. // *J.Am.Coll. Cardiol.* – 1999 – Vol.34 – P.1498-1506.
5. George CJ, Baim DS, Brinker JA, et al. // *J.Am.Coll. Cardiol.* – 1998 – Vol.81 – P.860-865.
6. van der Giessen W.J., Serruys P.W., van Beusekom H.M.M. et al. // *Coronary stenting with balloon-expandable endoprosthesis in pigs*. In: “Ten years of coronary stenting at the Thoraxcenter Rotterdam, ed. By W.J. van der Giessen. Printed by “drukkerij humanitas”, Rotterdam, Hollan, 1996: pp. 93-103.
7. Johnson DE, Hinohara T, Selmon MR , et al. // *J.Am.Coll. Cardiol.* – 1990 – Vol.15 – P.419.
8. Roubin G.S., Robinson R.A., King S.B. III, et al. // *Circulation.* – 1987 – Vol.76 – P. 891-897.
9. Schatz R.A., Palmaz J.C., Tio F.C. et al. // *Circulation.* – 1987 – Vol.76 – P. 450-457.
10. Spenser B. // *JACC.* – 1998 – Vol.31, № 4 (Suppl. B) – P.64B-88B.