

**МЕДИЦИНА**

УДК 616-089.843:611.779

*И. В. КУЗНЕЦОВА***РЕАКЦИЯ ОКРУЖАЮЩИХ ТКАНЕЙ В ОТДАЛЕННЫЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД НА ИМПЛАНТАЦИЮ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ***(Представлено членом-корреспондентом В. А. Кульчицким)**Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь  
k.iriniya.v@mail.ru*

Продemonстрировано, что после имплантации композиционных материалов не происходит полной абсорбции биodeградируемых нитей в течение длительного периода наблюдения (12 месяцев). Изменения в окружающих тканях в отдаленном послеоперационном периоде, связанные с имплантацией композиционных сетчатых эндопротезов Parietene ProGrip фирмы Covidien (Франция), заключаются в сочетании острых реакций на внедрение инородного тела и проявлений хронического гранулематозного воспаления. Функциональная значимость подобных реакций заключается в изоляции материала соединительнотканной капсулой, отторжение и удаление его за пределы организма. С течением времени выраженность этих реакций ослабевает, но в редуцированном виде сохраняется на протяжении длительного времени (для крыс это составляет не менее 12 месяцев).

*Ключевые слова:* инородное тело, сетчатые эндопротезы, инкапсуляция, продуктивное воспаление.

*I. V. KUZNETSOVA***REACTION OF THE SURROUNDING TISSUES ON THE IMPLANTATION OF COMPOSITE MATERIALS IN THE LATE POSTOPERATIVE PERIOD***Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus  
k.iriniya.v@mail.ru*

Changes in the surrounding tissues in the late postoperative period associated with the implantation of composite mesh prosthesis (Parietene ProGrip) consists in a combination of acute reactions for the introduction of a foreign body and the manifestations of chronic granulomatous inflammation, which means the isolation of the material by a connective tissue capsule, failure and its removal outside the body. In the course of time, the severity of these reactions is reduced, but not completely leveled.

*Keywords:* foreign body, mesh implants, encapsulation, productive inflammation.

**Введение.** С развитием медицины и общества в целом необходимость в имплантации в ткани организма человека различных чужеродных объектов постоянно растет, а возможности применения композитных материалов расширяются. Далеко не всегда после имплантации достигаются признаки биологической совместимости, основным из которых является объединение имплантата и организма в неделимое целое. Изучение процессов интеграции живых тканей и искусственных материалов в различных условиях имеет большое значение для качества жизни больных, нуждающихся в применении эндопротезов в хирургии, травматологии, ортопедии, восстановительной медицине.

Вживление в организм любого чужеродного материала вызывает воспалительно-репаративную реакцию, которая является выражением естественной защитной и регенеративной функций соединительной ткани. Воспалительный процесс в окружающих тканях сопровождается проли-

ферацией фибробластов, которые продуцируют коллагеновые волокна и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Формируется соединительнотканная капсула, изолирующая инородное тело. Интенсивность воспаления зависит от степени биосовместимости имплантируемых материалов [1; 2].

При исследовании частоты и структуры осложнений, развившихся после использования синтетических или биологических материалов, достаточно часто сообщается о формировании вокруг имплантата очень плотных соединительнотканых капсул с деформациями и разрывами, миграции материала в пределах организма, отторжении, выведении через свищевые ходы и других осложнениях [1; 3]. Скорее всего, подобный спектр негативных последствий, связанный с гиперплазией и ремоделированием соединительной ткани, можно считать комплексом закономерных физиологических реакций организма, направленных на изоляцию и дальнейшее удаление инородного тела, а следовательно, их сложно избежать, но можно научиться прогнозировать.

В научной литературе практически нет данных о взаимодействии имплантата с организмом уже после его отграничения от живых тканей фиброзной капсулой, т. е. в отдаленный послеоперационный период, также нет сведений о том, как далее ведет себя макрофагальная система и как организм реципиента избавляется от имплантатов разных размеров и физических свойств. Однако без учета указанных факторов невозможно разработать эффективные методы профилактики и лечения развивающихся осложнений использования синтетических и биологических материалов для эндопротезирования.

**Материалы и методы исследования.** В качестве модели использованы самцы крыс инбредной линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Все крысы получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, содержание и работу с животными проводили на базе данного вивария.

После обработки кожи животных спиртом производили разрез длиной 1–2 см в области шеи от основания черепа до лопаток, куда имплантировали фрагменты прямоугольной формы композиционного сетчатого протеза Parietene ProGrip фирмы Covidien (Франция) (полурассасывающаяся самофиксирующаяся сетка, состоящая из 50 % полипропилена или монофиламентного полиэстера и 50 % полимолочной кислоты). На каждую точку исследования было использовано не менее 6 крыс.

Через 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции имплантированный материал биоптировали вместе с окружающими тканями, фиксировали в 4 %-ном растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 ч, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

По формуле  $S = \pi\alpha\beta$ , где  $S$  – площадь эллипса;  $\alpha$  – длина большей полуоси эллипса;  $\beta$  – длина меньшей полуоси эллипса, вычисляли площади гранулем инородных тел.

**Результаты и их обсуждение.** Микроскопически на всех этапах эксперимента наблюдали формирование соединительнотканного каркаса, так называемой рубцовой сетки, вокруг филаментов эндопротеза. Именно для активации этого процесса изготовитель ввел в состав сеток биодеградируемые волокна, вокруг которых развивается гранулематозное воспаление [4].

Площади срезов гранулем инородных тел с течением времени уменьшались. От 0,08 мм<sup>2</sup> (через 1 месяц после имплантации) до 0,02 мм<sup>2</sup> (через 12 месяцев после операции). Но гранулемы не исчезли полностью, что говорит о персистенции гранулематозного воспаления в связи с незавершившейся абсорбцией полимолочной кислоты. В пользу продолжающейся воспалительной реакции также свидетельствуют расстройства кровообращения, обнаруживаемые перифокально во все сроки наблюдения и выражающиеся сужением сосудистых просветов, свя-

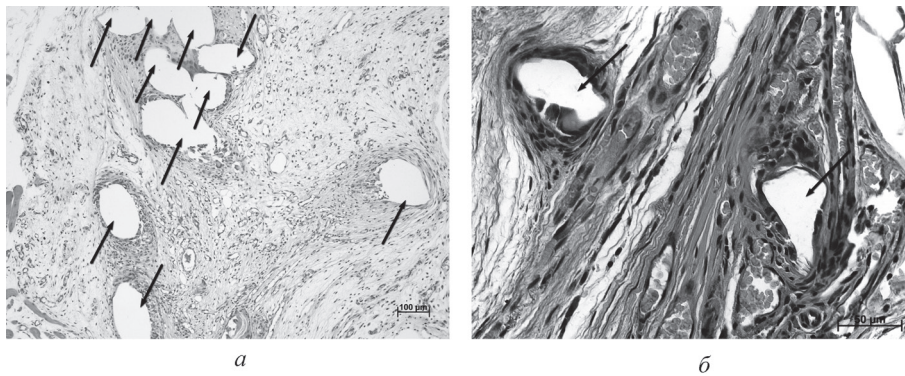


Рис. 1. Микрофотографии зон имплантации композиционной сетки. Стрелками указаны волокна сетки, окруженные гранулемами инородных тел. Признаки нарушения микрогемодинамики: полнокровие, микротромбы, сладж эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином: *а* – через 1 месяц после имплантации; *б* – через 12 месяцев после имплантации

занным со склерозом и гиалинозом их стенок, сладжем и стазом эритроцитов, микротромбами, геморрагиями (рис. 1).

Таким образом, несмотря на большинство литературных данных о биodeградируемости изделий из полимолочной кислоты, по истечении длительного срока (для крыс это составляет не менее 12 месяцев) в месте имплантации сохранились инкапсулированные фрагменты нитей этого материала.

Неабсорбируемые волокна сетки окружали соединительнотканые капсулы, которые с течением времени уплотнялись. В одних случаях капсулы объединяли группу из нескольких волокон, в других изолировали и отдаляли друг от друга отдельные филаменты сетки, тем самым вызывая деформацию сеток и перемещения ее элементов. Отдельные и сгруппированные волокна обнаруживали в достаточном отдалении от основной сетки (рис. 2, *а*).

Перемещения элементов сетки, по-видимому, происходят за счет сокращений соединительнотканых капсул, которые в свою очередь связаны с констрикцией миофибробластов, присутствующих в них [5; 6].

В центральных частях эндопротезов по большей части произошла группировка отдельных филаментов с формированием вокруг них общих соединительнотканых капсул, что привело к сморщиванию материала и уменьшению его площади. Причем толщина таких капсул зачастую была значительно большей, в сравнении с толщиной капсул, сформированных вокруг отдельных филаментов сетки (рис. 2, *б*). В капсулах присутствовали макрофаги и гигантские многоядерные клетки, очаги грубого склероза и признаки нарушения кровообращения: микротромбы, васкули-

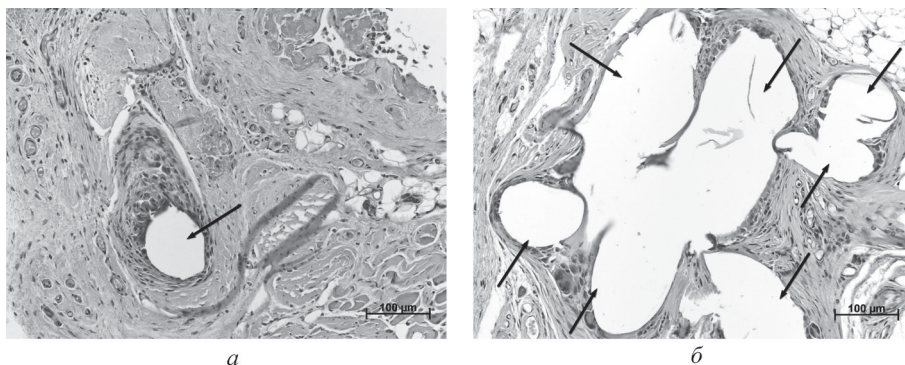


Рис. 2. Микрофотографии зон имплантации композиционной сетки через 6 месяцев после операции. Стрелками указаны волокна сеток, окруженные соединительноткаными капсулами. Окраска гематоксилином и эозином: *а* – изолированное волокно в отдалении от основного массива сетки, окруженное гранулемой инородного тела; *б* – сгруппированные волокна сетки, объединенные соединительнотканной капсулой

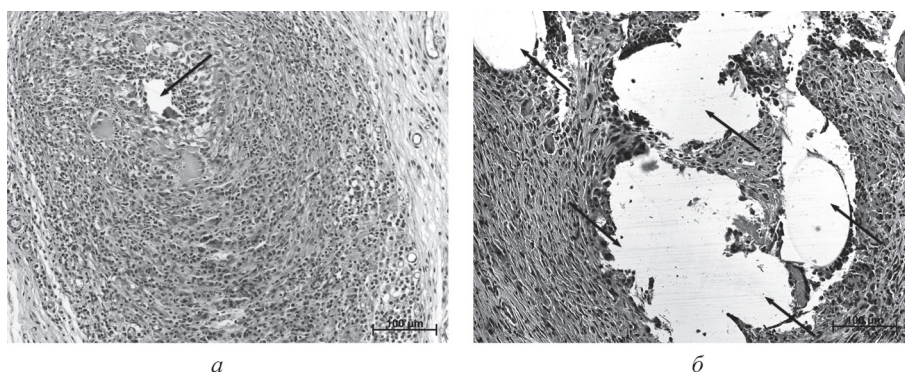


Рис. 3. Микрофотографии зон имплантации композиционной сетки. Стрелками указаны волокна сетки, окруженные соединительнотканными капсулами, инфильтрированными лейкоцитами, гистиоцитами, гигантскими многоядерными клетками. Окраска гематоксилином и эозином: *а* – через 2 месяца после имплантации; *б* – через 12 месяцев после имплантации

ты, склероз и гиалиноз сосудистых стенок, что, по-видимому, является реакцией на присутствующие в этих группах волокна полимолочной кислоты.

Формирование слишком плотных капсул вокруг сетчатых протезов считается неблагоприятным фактором, так как их кровоснабжение при этом остается недостаточным [7], что может способствовать вторичному инфицированию имплантата, с которым, вероятно, связано развитие проявлений острого воспаления у нескольких животных в сроки 1, 2 и 12 месяцев (рис. 3).

Кроме того, плотная соединительнотканная капсула может вызвать накопление метаболитов биохимических реакций, с появлением которых нередко связывают возникновение опухолей, в том числе злокачественных, на месте имплантации полимеров [8]. Грубая фиброзная капсула может подвергаться кальцификации. При этом уплотненная капсула может вызывать повреждение подлежащих тканей с развитием болевого синдрома или парестезий [9; 10].

**Заключение.** После имплантации композиционных сетчатых протезов не происходит полной абсорбции биodeградируемых нитей в течение длительного периода наблюдения (12 месяцев). Изменения в окружающих тканях в отдаленном послеоперационном периоде, связанные с имплантацией композиционных сетчатых эндопротезов Parietene ProGrip фирмы Covidien (Франция), заключаются в сочетании острых реакций на внедрение инородного тела и проявлений хронического гранулематозного воспаления. Функциональная значимость подобных реакций заключается в изоляции материала соединительнотканной капсулой, отторжение и удаление его за пределы организма. С течением времени выраженность этих реакций ослабевает, но в редуцированном виде сохраняется на протяжении длительного времени (для крыс это составляет не менее 12 месяцев).

Можно заключить, что абсолютная интеграция данных композитных сетчатых эндопротезов в макроорганизм невозможна, поскольку организм будет постоянно стремиться избавиться от инородного тела, перемещая и видоизменяя его. Имплантация подобных протезов всегда сопряжена с риском развития различных и трудно предсказуемых осложнений, как ранних, так отсроченных.

### Список использованной литературы

1. Шехтер, А. Б. Тканевая реакция на имплантат / А. Б. Шехтер, И. Б. Розанова // Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – М: ИЦВНИИ геосистем, 1999. – С. 174–211.
2. The fibrous capsules around static and dynamic implants: their biochemical, histological, and ultrastructural characteristics / J. K. Laitung [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 1987. – Vol. 19, N 3. – P. 208–216.
3. Случай поворота имплантата молочной железы спереди назад / О. Б. Добрякова [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2010. – № 4. – С. 31–36.
4. Жуковский, В. А. Полимерные протезы для герниопластики / В. А. Жуковский. – СПб.: Эскулап, 2011. – 104 с.
5. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling / J. J. Tomasek [et al.] // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2002. – Vol. 3, N 5. – P. 349–363.

6. Myofibroblast contraction activates latent TGF- $\beta$ 1 from the extracellular matrix / P. J. Wipff [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 179, N 6. – P. 1311–1323.
7. Майбородин, И. В. Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики / И. В. Майбородин, Н. Н. Ковынец, О. Б. Добрякова // *Хирургия.* – 2007. – № 3. – С. 49–53.
8. Moizhess, T. G. Carcinogenesis induced by foreign bodies / T. G. Moizhess // *Biochemistry (Mosc).* – 2008. – Vol. 73, N 7. – P. 763–775.
9. Gillion, J. F. Chronic pain and quality of life (QoL) after transinguinal preperitoneal (TIPP) inguinal hernia repair using a totally extraperitoneal, parietalized, Polysoft® memory ring patch: a series of 622 hernia repairs in 525 patients / J. F. Gillion, J. M. Chollet // *Hernia.* – 2013. – Vol. 17, N 6. – P. 683–692.
10. Self-adhesive mesh for Lichtenstein inguinal hernia repair. Experience of a single center / P. Tarchi [et al.] // *Minerva Chir.* – 2014. – Vol. 69, N 3. – P. 167–176.

*Поступило в редакцию 25.03.2015*