

УДК [616.25-002.3-089.844-003.9:611.018]-092.9

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РЕПАРАТИВНЫХ ГИСТОГЕНЕЗОВ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ РИГИДНОЙ
ОСТАТОЧНОЙ ПОЛОСТИ ПЛЕВРЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
КОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА «ЛИТАР»**

Мухаммедов Х.Б.М., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Стадников А.А.

*ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: khammd@mail.ru*

Цель. Изучение репаративных гистогенезов при ликвидации ригидной остаточной полости плевры с использованием композитного материала «ЛитАр». Материалы и методы. В эксперименте на 39 крысах изучены возможности использования композитного материала «ЛитАр» для пломбировки и ликвидации ригидной остаточной полости плевры, сформированной имплантацией в правую половину грудной полости силиконового шарика диаметром 6–9 мм. Полость на стадии 20 суток опыта у одной группы животных заполняли только композитным материалом, у другой группы – композитным материалом пропитанным окситоцином. Участок, подвергнутый пломбировке композитным материалом иссекали, для последующего морфологического изучения. Результаты. Использование композитного биodeградируемого материала «ЛитАр» для пломбировки остаточной полости стимулировало ангиогенез, пролиферацию и цитодифференцировку клеточных элементов фибробластического дифферона, что приводило к формированию на месте полости рыхлой неоформленной соединительной ткани. Использование «ЛитАр» в сочетании с окситоцином оптимизировало процессы репаративного гистогенеза. При этом в формирующейся соединительной ткани снижалось содержание лейкоцитов, усиливался ангиогенез и активизировалась пролиферация малодифференцированных клеточных элементов. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что биodeградируемый препарат «ЛитАр» в сочетании с окситоцином обладает свойствами индукторов пролиферации, цитодифференцировки клеток соединительной ткани, а также активизирует ангиогенез в формирующейся на месте ликвидированной полости соединительной ткани.

Ключевые слова: остаточная полость, плевра, композитный материал, «ЛитАр»

**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF THE REPARATIVE
HISTOGENESIS IN LIQUIDATION RIGID RESIDUAL PLEURAL CAVITY USING A
COMPOSITE MATERIAL «LITAR»**

Mukhammedov K.B.M., Shevlyuk N.N., Tretyakov A.A., Stadnikov A.A.

*Medical University «Orenburg State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation,
Orenburg, e-mail: khammd@mail.ru*

Objective. The study of reparative histogenesis in liquidation rigid residual pleural cavity using a composite material «LitAr». Materials and Methods. In the experiment, 39 rats studied the possibility of using the composite material «LitAr» for sealing and eliminate rigid residual pleural cavity formed by implantation in the right half of the chest cavity silicone bead diameter of 6–9 mm. The cavity in step 20 day experiment, one group of animals, only filled with a composite material, the other group of oxytocin-impregnated composite material. Plot subjected to sealing composite material excised for subsequent morphological study. Results. The composite biodegradable material «LitAr» residual cavity for sealing stimulated angiogenesis, proliferation and cell elements of fibroblastic cytodifferentiation differon, leading to the formation of cavities in place loose irregular connective tissue. Using «LitAr» in combination with oxytocin to optimize the process of reparative histogenesis. In the emerging connective tissue decreased white blood cell count, intensified angiogenesis and proliferation intensified undifferentiated cellular. Conclusion: The results suggest that a biodegradable drug «LitAr» in combination with oxytocin has properties inductors proliferation cytodifferentiation connective tissue cells and activates angiogenesis in the forming cavity at the site of connective tissue liquidated.

Keywords: residual cavity, pleura, a composite material, «LitAr»

Эмпиема плевры остается значительной медицинской проблемой на сегодняшний день из-за значительной заболеваемости, длительной госпитализации и повышенного риска смертности.

У большей части больных эмпиема плевры возникает из-за воспалительных процессов в легких на фоне острой пневмонии – 4%, абсцесса легкого – 9–11%, при гангрене легкого – 80–95% и как следствие ранений и травм органов грудной клетки – 6–12% [11, 12].

При неэффективности лечения эмпиема плевры приобретает хроническое течение [8], создается ригидная остаточная полость в которой сохраняется гнойный процесс. Задачи хирургического лечения сводятся к устранению очага инфекционного процесса и ликвидации стойкой остаточной плевральной полости [10, 13]. Декортикация легкого и плеврэктомия в чистом виде могут быть выполнены очень ограниченному контингенту больных при

отсутствии значительной деструкции легкого и бронхо-плевральных свищей. Чаще всего эту операцию необходимо сочетать с дополнительными вмешательствами; резекцией пораженных отделов легкого, реампутацией культи бронха, корригирующей торакопластикой [4, 5]. А после необратимых изменений в коллабированных отделах легкого оно теряет способность к расправлению даже после декорткации. В таких случаях ликвидировать остаточную полость можно лишь торакопластикой или мышечной пластикой [2].

В связи с этим заслуживают внимания попытки ликвидации стойкой остаточной плевральной полости с помощью пломбирования различными материалами [3, 9]. В реконструктивной хирургии хронической эмпиемы плевры, для ликвидации остаточной полости, по нашему мнению, может быть применен гидроксиапатитколлагеновый композит «ЛитАр», используемый для ликвидации остаточных полостей печени [6, 7]. Сведения о применении препарата для ликвидации ригидной остаточной полости плевры отсутствуют. Также в последние годы в схемы местной антибактериальной терапии при различных инфекционно-воспалительных процессах стали вводить окситоцин [1].

Таким образом, очевидна необходимость изучения возможности использования композита «ЛитАр» для пломбировки остаточной плевральной полости, а также выяснения роли окситоцина в регуляции репаративных процессов после имплантации «ЛитАр».

Цель – изучение репаративных гистогенезов при ликвидации ригидной остаточной полости плевры с использованием композитного материала «ЛитАр».

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были лабораторные белые крысы – самцы линии Вистар массой 280–300 г. Число наблюдений – 39. Содержание и выведение животных из эксперимента соответствовало «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденным Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г., а также положениям «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Проведение исследований разрешено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ России от 01.10.2014 г.

Гидроксиапатитколлагеновый композит под названием «ЛитАр» представляет из себя смесь гидроксиапатита и ксеноколлагена с высоким уровнем взаимной структурной интеграции. Данный композит является цитоактивным наноразмерным материалом, предназначенным для восполнения дефектов тканей. Средние размеры кристаллов апатита в материале «ЛитАр» – 43–45 нм. Фирма-изготовитель – ООО НПП «СердоЛит»

(Самарская область, г. Самара, ул. Гагарина, д. 48). На данный материал выдано регистрационное удостоверение 11 июня 2010 года № ФСР 2010/07994 и сертификат соответствия № 9398-001-64938703-2010. Извлечение упакованного в полиэтилен материала производили после вскрытия пакета стерильным инструментом (пинцетом) непосредственно перед имплантацией в плевральную полость. Стерильный материал перед имплантацией нарезался стерильными ножницами.

Было проведено 3 серии опытов. В первой серии опытов на 9 животных создали модель асептической ограниченной полости в правой половине грудной клетки путем имплантации в нее латексного шарика. Из медицинского силикона вырезались шарики диаметром 6–9 мм. Силиконовые шарики хранились в растворе 0,5% хлоргексидинового спирта. Перед операцией шарик вынимали из спирта, отмывали стерильным физиологическим раствором и имплантировали в правую половину плевральной полости экспериментального животного. На них изучили структурно-функциональные особенности формирования остаточной полости при экспериментальной имплантации в грудную клетку силиконового объекта.

Во 2-й серии полость, сформированная по вышеописанной методике, на стадии 20 суток эксперимента заполнялась композитом «ЛитАр», другого лечения не проводилось. В 3-й серии опытов сформированная таким же образом полость на стадии 20 суток опыта заполнялась композитом «ЛитАр» пропитанным раствором окситоцина (1 МЕ), при этом после пломбировки в течение 10 дней экзогенно (пункционно) к месту имплантации ежедневно подводился раствор окситоцина (1МЕ).

Все операции проводили под эфирным масочным наркозом при соблюдении правил асептики и антисептики. Рану грудной клетки зашивали наглухо. Животных выводили из опыта путем передозировки эфира: 1-й серии на 7, 14 и 21 сутки; 2 и 3 серии – на 3, 7, 14 и 30 сутки с момента имплантации «ЛитАр». Полученный материал исследовали с использованием обзорных гистологических методов (гематоксилин Майера и эозин, по Ван Гизону).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ гистологических препаратов 1-й серии экспериментов показал, что введение в плевральную полость латексного шарика для формирования ограниченной остаточной полости приводит к возникновению воспалительного процесса в тканях лёгкого, прилежащих к области расположения шарика. В первые трое суток в тканях, контактирующих с латексным шариком, отмечаются явления отека и формирования демаркационно-некротического вала, ограничивающего формирующуюся полость. В зону, окружающую формирующуюся полость, происходит миграция лейкоцитов из сосудов микроциркуляторного русла в результате резкой вазодилатации и усиления экстравазации плазмы и форменных элементов из них. Клеточные элементы, наблюдаемые здесь, представлены в эти сроки гранулоцитами (в основном

нейтрофилами и эозинофилами), макрофагами, лимфоцитами.

Наличие зоны некротически изменённой ткани и очаговых кровоизлияний отмечалось в течение первой-второй недель.

К концу первой недели происходило формирование соединительнотканной капсулы вокруг латексного шарика. Наиболее активно процессы фибрилlogenеза в формирующейся капсуле отмечались в течение 2-й и 3-й недель. К концу 4-й недели вокруг латексного шарика была сформирована хорошо выраженная соединительнотканная фиброзная капсула (рис. 1).

Анализ гистологических препаратов 2-й серии экспериментов, в которой использовали композитный материал «ЛитАр» для закрытия остаточной полости, показал, что

уже к концу третьих суток композитный материал набухает и заполняет всю остаточную полость.

К концу первой недели в пространстве заполненным композитным материалом «ЛитАр» обнаруживаются растущие кровеносные сосуды и мигрирующие клеточные элементы соединительной ткани (рис. 2). Этому способствовал пористый характер материала, а также описанное ранее наличие у этого материала свойств индукции ангиогенеза и стимуляции гистиотипической репаративной регенерации, пористая структура «ЛитАр» способствовала обеспечению газообмена и обмена жидкости и обеспечивала оптимальное существование мигрирующих клеток фибробластического дифферона соединительной ткани [6, 7].

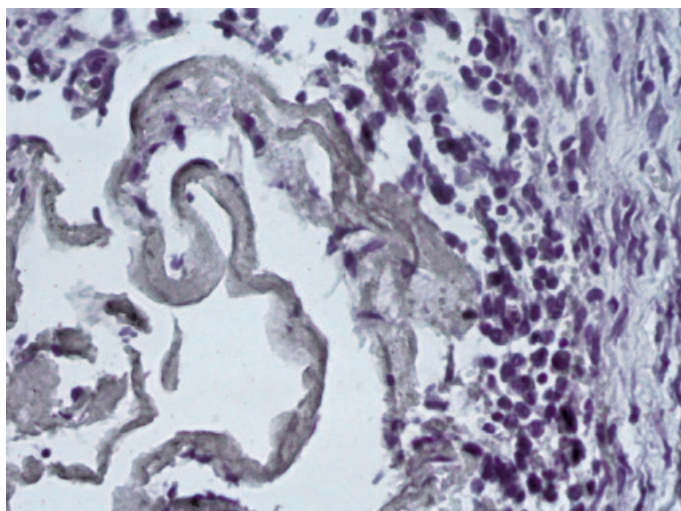


Рис. 1. Фрагмент ригидной остаточной полости плевры крысы через 14 суток после начала ее формирования. Окраска: гематоксилин Майера и эозин; увеличение окуляр×10, объектив ×40

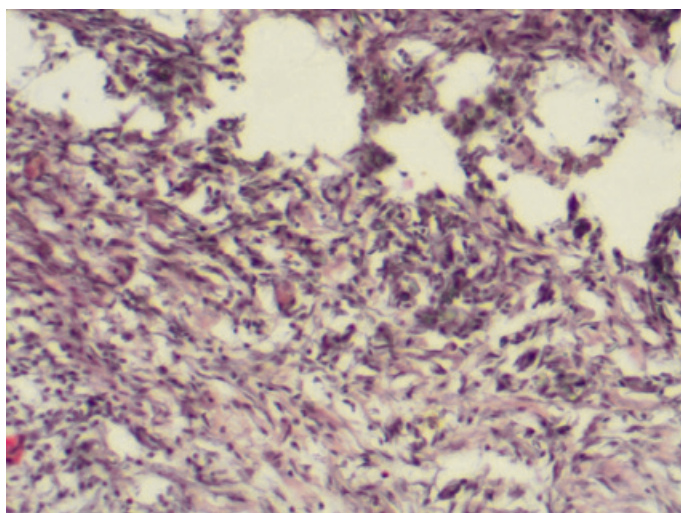


Рис. 2. Фрагмент ригидной остаточной полости плевры крысы, заполненной композитным материалом «ЛитАр». Стадия 7 суток эксперимента. Окраска: гематоксилин Майера и эозин; увеличение окуляр×10, объектив ×20

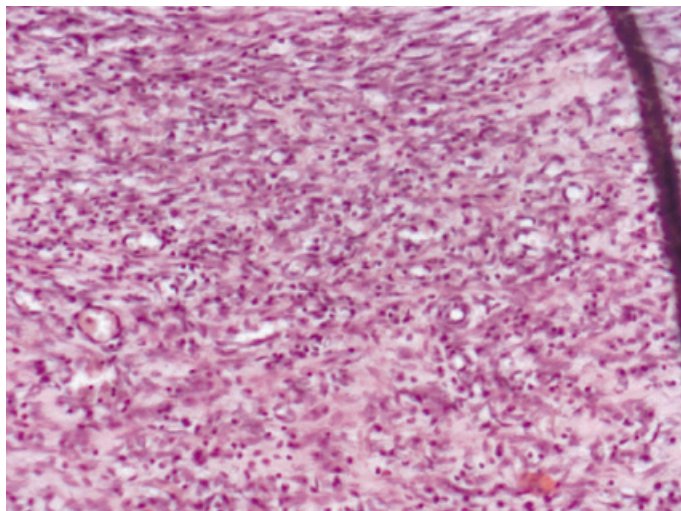


Рис. 3. Фрагмент ригидной остаточной полости плевры крысы, заполненной композитным материалом «ЛитАр», пропитанным окситоцином. Стадия 7 суток эксперимента. Окраска: гематоксилин Майера и эозин; увеличение окуляр $\times 10$, объектив $\times 20$

На фоне формирований соединительной ткани отмечается биодеградация композитного материала «ЛитАр», которая полностью завершается к концу первого месяца.

Анализ препаратов третьей серии экспериментов показал, что при имплантации композитного материала «ЛитАр» с одновременным применением окситоцина в сформированной полости, заполненной композитным материалом, наблюдалось более длительное существование малодифференцированной соединительной ткани. При введении окситоцина пролиферативная активность малодифференцированных клеточных элементов соединительной ткани отмечается в течение более длительных сроков.

Если при использовании «ЛитАр» без окситоцина уже на второй неделе в образовавшейся в остаточной полости соединительной ткани возрастает содержание фибриллярных компонентов (, коллагеновых волокон), то в случае применения окситоцина более длительное время в соединительной ткани сохраняется значительное содержание и активная пролиферация малодифференцированных клеточных элементов фибробластического дифферона (рис. 3). То есть процесс дифференцировки клеточных элементов фибробластического дифферона соединительной ткани отодвигается в этом случае на более длительные сроки.

Подсчёт лейкоцитов в формирующейся соединительной ткани показал, что в случае пломбировки остаточной полости препаратом «ЛитАр» с одновременным применением окситоцина содержание лей-

коцитов в формирующейся соединительной ткани в остаточной полости существенно снижено в сравнении с экспериментом по пломбировке остаточной полости только композитным материалом «ЛитАр» без применения окситоцина. Подобное состояние отмечается на всех стадиях эксперимента (3,7 и 14,21 и 28 суток).

При этом в эксперименте с использованием окситоцина в формирующейся соединительной ткани более длительное время наблюдается процесс активного васкулогенеза, вследствие чего количество сосудов микроциркуляторного русла на единицу площади соединительной ткани в этом случае превышает таковое при формировании соединительной ткани в зоне введения «ЛитАра» без использования окситоцина.

Следует отметить, что замедленное созревание соединительной ткани отмечается не только в остаточной полости, заполненной композитным материалом «ЛитАр», но также и в соединительнотканной капсуле, ограничивающей остаточную полость.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование композитного материала «ЛитАр» в комплексе с окситоцином оптимизирует процессы пролиферации и дифференцировки малодифференцированных клеточных элементов фибробластического дифферона, что приводит к ликвидации остаточной полости и формированию на ее месте рыхлой неоформленной соединительной ткани.

Список литературы

1. Абрамзон О.М., Курлаев П.П., Карташова О.Л. Применение окситоцина в комплексном лечении острых нагноительных процессов легких и плевры. *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН*. 2005; № 3: 43–45
2. Атлас грудной хирургии под редакцией академика Петровского Б.В. М., 1971 г. – 229 с.
3. Волова Л.Т. Биологическая система оценки качества биоимплантатов с помощью клеточных технологий // *Успехи современного естествознания*. – 2008. – № 5. – С. 25–28.
4. Кабанов А.Н., Ситко Л.А. Эмпиема плевры. – Иркутск, 2000. – С. 206.
5. Матвеев В.Ю., Хасанов Р.М., Галков Е.М., Фахрутдинов Р.Н., Ибрагимов А.И. Комбинированное хирургическое лечение эмпиемы плевры с применением видеоторакоскопии // *Практическая медицина*. – 2012. – № 8, Т. 2. – С. 111–116.
6. Третьяков А.А., Стадников А.А., Хижняк И.И. Результаты применения композита «ЛитАр» для ликвидации остаточных полостей печени в эксперименте. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 61–65.
7. Третьяков А.А., Хижняк И.И., Неверов А.Н. Применение «ЛитАр» для закрытия остаточных полостей печени в эксперименте // *Морфология*. – 2014. – Т. 145, № 3. – С. 196–197.
8. Цеймах Е.А., Левин А.В., Зимонин П.Е., Самуйленков А.М. Эмпиемы плевры. Частота возникновения, пункционная терапия, закрытое дренирование плевральной полости. Часть I // *Туберкулез и болезни легких*. – 2009. – № 8. – С. 3–9.
9. Шумаков В.И., Севастьянов В.И., Биополимерные матрицы для искусственных органов и тканей. *Здравоохранение и медицинская техника*. – 2003. – № 4. – С. 30–33.
10. Filardo F.A., Farensin S.M., Fernandes A.L. Validade de um índice prognóstico para ocorrência de complicações pulmonares pós-operatório de cirurgia abdominal alta // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2002. – Vol. 48. – P. 209–216.
11. Light R.W. Paraneumonic effusions and empiema ed *Pleural diseases*. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. – P. 129–153.
12. Light, R.W. *Pleural Diseases*. – 2-nd ed. – Philadelphia: Lea and Febiger, 1990. – P. 129–149.
13. Sahn S.A. Clinical value of pleural fluid pH // *International Pleural Newsletter*. – 2003 – Vol. 1, № 2. – P. 4–5.

References

1. Abramzon O.M., Kurlaev P.P., Kartashova O.L. Primenenie oksitocina v kompleksnom lechenii ostryyh nagnoitelnyh processov legkih i plevry. *Bjull. VSNC SO RAMN*. 2005; no. 3: 43–45.

2. Atlas grudnoj hirurgii pod redakciej akademika Petrovskogo B.V. M., 1971 g. 229 p.
3. Volova L.T. Biologicheskaja sistema ocenki kachestva bioimplantatov s pomoshhju kletochnyh tehnologij // *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008. no. 5. pp. 25–28.
4. Kabanov A.N., Sitko L.A. Jempiema plevry. Irkutsk, 2000. pp. 206.
5. Matveev V.Ju., Hasanov R.M., Galkov E.M., Fahrutdinov R.N., Ibragimov A.I. Kombinirovannoe hirurgicheskoe lechenie jempiemy plevry s primeneniem videotorakoskopii // *Prakticheskaja medicina*. 2012. no. 8, T. 2. pp. 111–116.
6. Tretjakov A.A., Stadnikov A.A., Hizhnjak I.I. Rezultaty primeneniya kompozita «LitAr» dlja likvidacii ostatocnyh polostej pecheni v jeksperimente. // *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2013. T. 18, no. 4. pp. 61–65.
7. Tretjakov A.A., Hizhnjak I.I., Neverov A.N. Primenenie «LitAr» dlja zakrytija ostatocnyh polostej pecheni v jeksperimente // *Morfologija*. 2014. T. 145, no. 3. pp. 196–197.
8. Cejmah E.A., Levin A.V., Zimonin P.E., Samujlenkov A.M. Jempiemy plevry. Chastota vzniknovenija, punkcionnaja terapija, zakrytoe drenirovanie plevalnoj polosti. Chast I // *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2009. no. 8. pp. 3–9.
9. Shumakov V.I., Sevastjanov V.I., Biopolimernye matriksy dlja iskusstvennyh organov i tkanej. *Zdravoohranenie i medicinskaja tehnika*. 2003. no. 4. pp. 30–33.
10. Filardo F.A., Farensin S.M., Fernandes A.L. Validade de um índice prognóstico para ocorrência de complicações pulmonares pós-operatório de cirurgia abdominal alta // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2002. Vol. 48. pp. 209–216.
11. Light R.W. Paraneumonic effusions and empiema ed *Pleural diseases*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. pp. 129–153.
12. Light, R.W. *Pleural Diseases*. 2-nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990. pp. 129–149.
13. Sahn S.A. Clinical value of pleural fluid pH // *International Pleural Newsletter*. 2003 Vol. 1, no. 2. pp. 4–5.

Рецензенты:

Валов С.Д., д.м.н., профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург;

Тарасенко В.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии и урологии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург.