

SEMNELE GENERALE ALE EVOLUȚIEI NEOINTIMEI ÎN PROTEZELE VASCULARE

Elena Reuțchi, R.Niguleanu

Catedra Morfopatologie USMF "N. Testemițanu"

Summary

General signs of evolution of the neointima in vascular prostheses

It was revealed that after implantation of the vascular prostheses a neointimogenesis occurs as a result of the cells proliferation both, at the end of the prosthetic vessels and through the prosthetic pores from the surrounding tissues. Aleatory proliferation of these cells leads to severe hyperplasia of the neointima and sometimes to the formation of connective tissue vascular scars, at the level of anastomoses.

Rezumat

S-a relevat că după implantarea protezelor vasculare în acestea demarează neointimogeneza prin proliferarea celulelor atât de la capetele vaselor protezate, cât și prin porii protezelor din țesuturile circumproteice. Proliferarea aleatorie a acestor celule este însoțită de hiperplazie severă a neointimei și uneori de formare a calusului vascular de țesut conjunctiv la nivelul anastamozelor.

Arteriogeneza normală a protezelor sintetice implantate prezintă un proces de formare a unui pat vascular nou. După restabilirea circulației sanguine pe peretele intern al tubului sintetic se formează un trombus parietal compus din fibrină și elemente figurate ale sîngelui. Totodată prezența în organism a unui corp eterogen (proteza vasculară) precum și trauma operatorie provoacă apariția în regiunea implantatului a unui proces inflamator. Aceste modificări în mare măsură inițiază formarea țesutului conjunctiv granulos, la început în jurul protezei, apoi și pe față sa internă. În dinamica evoluției are loc diferențierea, fibrozarea și formarea tunicii conjunctive interne. Ultima treptă se acoperă cu un strat endotelial, care se dezvoltă atât din terminațiile vasului protezat, cât și din vasele infiltrate în carcasa sintetică a protezei. Procesul arteriogenezei se încheie prin formarea pseudointimei pe porțiunea internă a protezei. În unele publicații, se relatează, că procesul de formare a tunicii din țesut conjunctiv pe suprafața internă a protezei implantate decurge 23 luni, în altele 49 luni.

Stratul conjunctiv extern din jurul protezei precum și vasele sanguine nutritive se formează comparativ mai devreme, aproximativ în decurs de 3-4 săptămâni. În timp, el se modifică devenind țesut cicatricial, fapt ce îi imprimă ulterior protezei o anumită rigiditate. Asadar, proteza implantată, acoperindu-se cu țesuturile proprii ale organismului în scurt timp se transformă în greșă singenică sau vas propriu.

De menționat, că sub aspect morfologic tunica internă a protezelor arteriale sintetice diferă mult de cea nativă. Actualmente această formațiune a primit semnificația de "neointimă" sau "pseudointimă". De evoluția ei în mare măsură depinde permeabilitatea vasului artificial și consecințele implantării. Rezultatele cercetărilor morfologice privind la structura "neointimei", geneza elementelor tisulare și proceselor de fibroză sunt contradictorii, unele probleme rămân neelucidate. Ce le fac necesare explorările în domeniul structurii și naturii materialului pentru elaborarea unor proteze vasculare "ideale".

Unii cercetători consideră că grosimea stratului de fibrină depus pe suprafața internă a protezei vasculare în perioada restabilirii circulației sanguine depinde de acțiunea chimică a materialului sintetic și de porozitatea protezei. Acești autori susțin că procesele de endotelizare și organizare morfologică a protezei decurg atât din porțiunile anastamozelor, cât și din exteriorul implantului la o distanță de 1,0-1,5 cm de la anastamoză. Este de remarcat, că gradul și rapiditatea organizării fibrinei în protezele de dimensiuni mari (3 cm) depind de procesele de infiltrație a elementelor țesutului conjunctiv prin pori. Cu cât mai amplă este porozitatea biologică a protezei cu atât mai rapid după implantare are loc organizarea tunicii interne și endotelizarea ei.

Actualmente, datorită faptului că au fost introduse metode moderne de investigație, s-a stabilit că în procesul implantării cronice tunica internă a protezelor artificiale se acoperă cu endoteliu vascular real, celulele căruia la examenul electronomicoscopic se deosebesc totuși de celulele subendoteliale. Particularitățile morfologice se manifestă prin faptul, că fibroblaștii, miofibroblaștii și elementele lisomusculare situate în neointimă la marginea dintre țesut și sânge prezintă specificități în evoluția și structura reticulului endoplasmatic, aparatului reticular Golgi, multiple vezicule picnolitice și microfilamente superficiale. Aspectul histochimic al endoteliului nu prezintă deosebiri semnificative de elementele subendoteliului. Posibil, aceasta se explică prin insuficiența caracteristicii histochimice a acestor elemente.

De menționat, că formarea endoteliului adevărat pe fața internă a protezei implantate confirmă necesitatea separării endoteliului vaselor sangvine într-un tip tisular special: endoteliu vascular. Celulele acestui țesut, spre deosebire de cel conjunctiv, prezintă particularități morfofunctionale evidente precum și schimb specific cu un ciclu mitotic de lungă durată în condiții obișnuite de existență. Celulele lui au o activitate înaltă în procesele de morfogeneză în cadrul reparației și inflamației pentru restabilirea integrității stratului endotelial lezat.

Analiza datelor morfologice au pus în evidență că modificările principale în primele 2-3 zile după implantarea protezei apar la capetele arterelor aderențiale la proteză. Pe suprafața internă a peretelui arterial lângă anastomoză și în porțiunile pe care au fost aplicate pensele vasculare se constată lezarea și soluția de continuitate a endoteliului pe o distanță considerabilă. Afectarea vaselor se manifestă prin instalarea proceselor inflamator-alterative în porțiunile arterelor de lângă anastomoză. În tunica vasculară medie evoluează dezintegrarea majorității fibrelor lisomusculare, manifestându-se preponderent prin deformarea nucleelor, cariopicnoză și cariofragmentoză. Aceste modificări sunt mult mai pronunțate în zonele strânse de firele suturii vasculare. Elementele elastice ale arterelor nu își modifică proprietățile tinctoriale și se disting clar la colorare cu orseina.

În dinamica evoluției spre finalul primei săptămâni are loc o majorare pronunțată a modificărilor necrobiotice în peretele vascular lezat. Amplificarea procesului inflamator se prezintă prin pareza continuă a vaselor sangvine mici în adventicea arterelor cu o supraîncărcare a lor cu sânge și infiltrare leucocitară pronunțată. Denivelările caracteristice la început pentru tunica fibrinoasă internă a patului vascular nouformat dispar și ea se condensează. Cu proteza tunica fibrinoasă are un contact lax și, prin urmare, ușor se desprinde.

După 2 săptămâni din momentul operației procesul inflamator din jurul protezei, atingând o intensitate maximă, treptat diminuează. Pe acest fond are loc intensificarea evidentă a proceselor de regenerare. Morfologic aceste modificări se manifestă prin reducerea grosimii tunicii interne, ca consecință a condensării fibrinei, atenuarea denivelărilor pe suprafața ei.

Concomitent se consolidează contactul tunicii interne cu proteza sintetică și țesuturile circumiacente. Treptat involuează hematoamele produse în zona protezării în primele zile după implantare, posibil, atât ca rezultat al reabsorbției lor, cât și al activării proceselor de organizare.

În decurs de 2 săptămâni are loc infiltrarea trombilor cuneiformi, apărute în fisurile din zonele anastomozelor, cu țesut conjunctiv, procesul formării căruia începe din regiunile capetelor arterelor protezate. Concomitent suprafața internă a trombusului se acoperă cu celule endoteliale, care proliferază din intima arterială. Acest proces continuă și se extinde în afara trombului cuneiform acoperind cu un strat endotelial și fața internă a protezei vasculare. Proliferarea celulelor endoteliale se manifestă și în porțiunile de fibrină neorganizată. De menționat, că peste 3-4 săptămâni tunica internă a protezelor arteriale macroscopic prezintă forma unei membrane netede, fiind transparentă și fină în zona centrală, opalescentă și mai grosieră în regiunea anastomozelor. Gofrele sunt atenuate considerabil, păstrându-se mai pronunțat la mijlocul protezei. În jurul transplantului și capetelor limitrofe ale arterelor se formează țesut fibros. În spațiul dintre artere și vasul artificial în porțiunile unde s-au format trombusurile cuneiforme se produc aderențe de țesut conjunctiv solid prin activizarea fibroblaștilor originari din artere. Direcția de proliferare a lor din peretele vascular poate fi ușor de vizualizată pe piesele histologice. În caz de evoluție fără complicații, în decurs de 2-3 luni de la intervenția chirurgicală,

se constată modificări morfofuncționale ale invelușului intern al protezei implantate, care demonstrează o identitate reliefată a structurii sale în comparație cu intima arterială adevărată. S-a stabilit la fel că acest înveliș se disprinde cu greu de peretele protezei, lăsînd pe fața lui multiple urme sub formă de insulițe. În jurul protezei se formează un țesut cicatriceal dur. Examinările morfologice efectuate spre sfîrșitul lunii a 3-a după implantare au pus în evidență existența unei infiltrații pronunțate a țesutului conjunctiv în porii protezei. Aceste modificări se asociază cu apariția în tunica internă, preponderent în zonele anastamozelor, a unei rețele fine, care se datorează creșterii unui număr limitat de fibre elastice, orientate în diverse direcții, precum și a fibrelor colagene multiple, prezentate în toate zonele. Cercetările morfologice au stabilit, că în intervalele mai tardive după implantare modificările macroscopice ale protezelor vasculare poartă mai cu seama un caracter cantitativ manifestîndu-se prin majorarea dimensiunilor neointimei, ea devine mai densă și netedă, se separă cu greu de pe peretele protezei. De menționat, că proteza arterei este complet cuprinsă de o mantie din țesut conjunctiv, deseori fină și transparentă.

Rezultatele examinărilor efectuate după 8-12 luni au relevat că suprafața neointimei devine mai lucioasă, avînd puțină deosebire de suprafața internă a arterei. Morfologic în structura ei pot fi evidențiate cîteva straturi, sub endoteliu la marginea circulației sangvine și nemijlocit lîngă proteză se formează țesut conjunctiv diferențiat de structura fibroasă, alternînd cu zone de țesut conjunctiv nediferențiat. De menționat, că în porțiunile profunde ale intimei nouformate se testează un număr mic de capilare și vase sangvine de dimensiuni mai mari cu pereții subțiri, care, posibil, asigură metabolismul acestei tunici. Unii autori notează că în protezele cu dimensiuni mai mari nu are loc substituția completă a fibrinei parietale. Sunt prezente doar unele porțiuni ale globilor fibrinei substituite incomplet sau nesubstituite cu țesut conjunctiv. Se afirmă faptul că procesul de organizare a fibrinei invelușului intern al protezelor lungi se produce probabil și cu participarea celulelor sangvine, care se acumulează în fibrină, apoi, transformîndu-se în țesut conjunctiv inițiază procese proliferative.

Sunt publicații, ce demonstrează, că după 1,5-2 ani de la implantare, în dependență de dimensiunile protezei, procesul de endotelizare a feței lui interne poate să înceteze sau să continue. Capsula externă din jurul protezei vasculare este formată din țesut conjunctiv fibros cu o rețea evidențiată din vase sangvine situate preponderent în straturile exterioare. Grosimea capsulei este foarte variată.

Unele cercetări denotă că și peste 1,5-2 ani de la implantare cînd se constată în capsula din jurul protezei predominarea procesului de sclerozare cu atenuarea gofrelor tubului sintetic și accentuarea rigidității lui, țesutul conjunctiv infiltrat atît în invelisul intern cît și extern nu se diferențiază complet. În structura lui se observă predominarea elementelor celulare și a substanței celulare amorfe. Așadar datele demonstrează, că acest țesut conjunctiv poartă un caracter lax, nediferențiat.

Autorii menționează la fel, că și fasciculi calagenoși situați în acest țesut nu prezintă o evoluție completă, sunt puțin numeroși și au o structură foarte fină. În concluzie se afirmă că după structură acest țesut poate fi caracterizat ca țesut granular cu temparizarea proceselor de diferențiere. Prin urmare proteza implantată, cu excepția anastamozelor, se acoperă cu o tunică moale alcatuită din țesut conjunctiv lax, care asigură atît mobilitatea ei cît și o sursă tisulară constantă necesară pentru restructurarea patului vascular în perioadele postoperatorii tardive.

Bibliografia

1. Caracteristica clinico-morfologică a arterelor șuntate și protezate în aterosclerotză. Teza de doctor în medicină. R. Niguleanu. 2001.
2. Клеточно-молекулярные аспекты атерогенеза. Нагорнев В .А. Инст. Эксп. Мед. 2000.
3. Improving vascular grafts: the importanse of mecanical and haemodinamic properties. Greenwald.S.E. J.Pathol. 2000.
4. Krieken J. M. and Velde A. Normal histology of the human spleen. Amer J surg, path 1988 v 12p. 777-785

5. Iurgens G., Chen Q., Esterbauer H. et al. Immunostaining of human autopsy aortas with antibodies to modified apolipoprotein B and apolipoprotein (a) // *Arterioscler. Thromb.* -1993.-Vol.13.- P. 1689-1699.
6. Steinberg D. Lipoprotein modification and atherogenesis // *Atheroscler. Rev.* -1991.-Vol. 23.- P. 115-121.
7. Stemme S., Hansson G. K. Immune mechanisms in atherogenesis // *Ann. Med.*- 1994.- Vol.26. – P. 141-146.
8. Wick G., Xu Q. Atherosclerosis - an autoimmune disease // *Exp. Gerontology* -1999.-Vol. 34. – P. 559 – 566.
9. Зота Е. Г. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // *Вестник АНМ* 2(2)-2005. С. 37-43.
10. Зота Е. Г. Pathology of arterial wall, immunoinflammation and atherosclerosis. // *The journal of coronary artery disease prevention.* Istanbul, Turkey. October 29 - November 1, 2005, С. 28
11. Нагорнев В. А., Анестиади В. Х., Зота Е. Г. Атерогенез. Кишинев-С.-Петербург, 2001. С. 330.
12. Nagornev V., Zota I. Aterogeneza (cu aspecte celulo-moleculare). Editoria Lumina. Chisinau, 1994. P. 191.
13. Нагорнев В. А., Анестиади В. Х., Зота Е. Г. Атерогенез и иммунное воспаление. Firma Editorial-Poligrafica “ Tipografia centrală”, 1997. С. 224
14. Melnic E. Particularitățile inflamației acute în aterogeneză. Teza de doctor în științe. 2003

LOCALIZAREA ELECTRON-HISTOCHEMICĂ A COLAGENAZEI ÎN FICAT
Victor Rîvneac, Valentin Gudumac, Elena Rîvneac, Ruslan Pretula, Ecaterina Grecikina
 Laboratorul Morfologie USMF “N. Testemițanu”

Summary

Electron-histochemical localization of the collagenase in liver

The localization of collagenase in the normal rat liver was investigated electron-histochemically. The results suggest that the active collagenase is localized in the lysosomes of Kupffer cells and endotheliocytes, as well as extra cellular on the hepatocytes microvillus.

Rezumat

Electron-histochimic a fost determinată localizarea colagenazei în ficatul de șobolan în normă. Datele obținute denotă, că colagenaza în formă activă se localizează în lizozomii celulelor Kupffer și endoteliocitelor, precum și extracelular pe microvilozitățile hepatocitelor.

Colagenaza este considerată enzimă-cheie în metabolismul colagenului. Colagenazele tisulare sunt enzime Zn-dependente, care scindează diferite tipuri de colagen interstițial [1,5]. Studiarea metaloproteinazelor este însoțită de un șir de dificultăți. În special, un impediment important în determinarea activității acestor enzime este faptul, că colagenazele nu se acumulează în celule, ci se sintetizează pe măsura necesității. Astfel, de regulă în celule și țesuturi se detectează o cantitate infimă de enzimă. Din această cauză majoritatea lucrărilor dedicate studierii colagenazei sunt executate *in vitro*. Este foarte complicată și detectarea morfologică a localizării enzimei.

În ficat colagenaza poate să se afle în două stări: activă și latentă (în formă de proenzimă) [1,6,12]. Proenzima poate fi activată de către tripsină, plasmină și calicreină [2], precum și de catepsinele G și B [3]. Deoarece în normă colagenaza se află, de regulă, în stare latentă, vizualizarea ei este posibilă doar prin aplicarea metodelor imunomorfologice. În ficat activitatea colagenazei pentru prima dată a fost determinată biochimic de către Okazaki și Maruyama în