

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЕВОГО ИМПЛАНТАТА «СФЕРО® ГЕЛЬ» И ПЛЕНОЧНОГО ИМПЛАНТАТА «ЭЛАСТОПОБ»® ПРИ ТРАВМЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Федяков А.Г.¹, Древаль О.Н.¹, Кузнецов А.В.¹, Севастьянов В.И.², Перова Н.В.²,
Немец Е.А.², Сатанова Ф.С.³

¹ Кафедра нейрохирургии РМАПО, Москва

² ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Центр по исследованию биоматериалов, Москва

³ ГУ «Научно-исследовательский институт неврологии РАМН», Москва

Целью настоящей работы являлось экспериментальное обоснование применения новых биodeградируемых материалов – гелевого имплантата «Сферо®Гель» и пленочной мембраны «ЭластоПОБ»® отечественного производства – в хирургии поражений периферических нервов. Экспериментальные исследования выполняли на самках нелинейных крыс весом 200–250 г. В опыте использовано 10 животных, выполнено 20 оперативных вмешательств на седалищных нервах. Выполнялось морфологическое изучение полученного материала через 101 сутки после операции. При применении мембраны «ЭластоПОБ»® определялось отграничение нерва от окружающих тканей. Гелевую композицию «Сферо®Гель» перспективно применять при травмах нервной ткани с целью образования рыхлого рубца в зоне повреждения. На основании полученных экспериментальных данных можно сделать заключение о возможности и целесообразности применения биodeградируемых материалов в хирургическом лечении поражений периферической нервной системы.

Ключевые слова: периферическая нервная система, «Сферо®Гель», «ЭластоПОБ»®

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF APPLICATION GEL IMPLANT «SFERO® GEL» AND FILM IMPLANT «ELASTOPOB»® AT A TRAUMA OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN EXPERIMENT

Fedyakov A.G.¹, Dreval O.N.¹, Kouznetsov A.V.¹, Sevastianov V.I.², Perova N.V.²,
Nemets E.A.², Satanova F.S.³

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate education, neurosurgery department, Moscow

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Center for biomaterials research, Moscow

³ Research Institute of Neurology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The purpose of the present work was the experimental substantiation of application of new biodegraded materials: gel implant «Sfero®Gel» and a film membrane of «ElastoPOB»® a domestic production, in surgery of defeats of peripheral nerves. Experimental researches carried out on females of nonlinear rats, is powerful 200–250 gramme. In experience 10 animals are used, 20 operative interventions on sciatic nerves are executed. Morphological studying of the received material in 101 days after operation was carried out. At application of a membrane «ElastoPOB»® it was defined delimitin of peripheral nerves from surrounding tissue. A film membrane of «ElastoPOB»® is perspective to apply at traumas of a nervous fabric for the purpose of formation of a friable hem in a damage zone. On the basis of the received experimental data it is possible to make the conclusion about possibility and expediency of application of biodegraded materials in surgical treatment of defeats of peripheral nervous system.

Keywords: peripheral nervous system, «Sfero®Gel», «ElastoPOB»®

Статья поступила в редакцию 18.09.09 г.

Контакты: Федяков Артем Григорьевич, ст. лаборант кафедры нейрохирургии РМАПО, врач-нейрохирург ГКБ им. С.П. Боткина. Тел. 8-916-427-78-47, e-mail: fedart@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Травматические повреждения периферических нервов составляют до 10% от всех видов травм и сопровождаются высокой степенью инвалидизации (до 60%) [1]. До 95% случаев переломы костей верхних конечностей и в 10% переломы бедренной кости сопровождаются травмами периферических нервов. Формирование гематомы в области травмы увеличивает вероятность повреждения нерва в 4,4 раза. Одну треть от всех заболеваний периферической нервной системы составляют туннельные компрессионно-ишемические невропатии. Таким образом, восстановление функции поврежденных периферических нервов является актуальной проблемой.

О возможности сшивания поврежденных периферических нервов упоминается в работах Гиппократов, Галена, Авиценны. Еще Пауль Аегина (Paul of Aegina, 625–690) впервые указал на необходимость сближения концов нерва перед зашиванием раны. Первым наложил хирургический шов на пересеченный нерв Феррара Габриеле (Gabriele Ferrara, 1543–1627). В 1882 г. Mikulicz применил швы, уменьшающие напряжение между сшиваемыми фрагментами нерва. В 1884 г. Нелатон (Nelaton) описал вторичный нервный шов. Выполнение операций в XX веке на периферических нервах с использованием микрохирургической техники привело к значительному улучшению результатов лечения. Однако, несмотря на успехи микрохирургии, актуальность этой проблемы остается высокой и по сегодняшний день.

Главным препятствием на пути регенерирующих нервных волокон является зона рубца между концами сшитого нерва. Основой успешной регенерации является прораствание нервных волокон проксимального фрагмента в дистальный, с минимальной потерей аксонов на линии шва. Рубцово-спаечный процесс, развивающийся в области травмы, может привести к возникновению необратимого неврологического дефицита вследствие адгезии нерва с рубцовой тканью и его последующей компрессии. Процесс образования грубого рубца в области оперативного вмешательства непредсказуем, что приводит к инвалидизации пациентов даже после безуспешно выполненной операции. Консервативные методы лечения этого осложнения зачастую являются неэффективными, а повторные операции приводят к усугублению ситуации [4]. С целью уменьшения плотности рубца в области пересечения была предложена имплантация в область травмы различных биоматериалов. Satou (1986 г.) обнаружил, что регенерация периферических нервов может быть улучшена при использовании экзогенных материалов, в частности коллагена [5]. В работах Keeley (1993 г.) по изучению регенерации седалищных нервов сделан вывод, что коллагеновый гель может

служить идеальной матрицей для факторов роста. Labrador и соавт. (1998 г.) показали, что применение менее концентрированных гелей на основе коллагена или ламинина способствует более успешной регенерации периферических нервов крыс по сравнению с более концентрированными гелями и солевым раствором. Verdu, Labrador (2002) применяли коллагеновые и ламининовые гели с упорядоченной структурой волокон путем воздействия на них магнитного поля и гравитации (в вертикальном и горизонтальном направлении). Гели с упорядоченной структурой способствовали улучшению регенерации аксонов.

В настоящее время разрабатываются различные материалы для интраоперационной имплантации в область травмы с целью предотвращения компрессии нерва рубцовой тканью. Гиалоглидный (hyaloglide) гель, являющийся полисахаридом – производным гиалуроновой кислоты, снижал образование периневральных спаек в экспериментальных операциях на крысах. «NeuraWrop™» является коммерческим продуктом компании Integra LifeSciences Corporation (США) представляющим собой пористую, коллагеновую мембрану для обочивания нерва в области травмы. Таким образом, различными авторами были получены экспериментальные данные о положительном влиянии биоматериалов на регенеративные процессы нервной ткани и уменьшение постоперационной рубцово-спаечной компрессии, улучшающие исходы оперативного лечения периферических нервов.

Целью настоящей работы является экспериментально-клиническое обоснование применения новых имплантируемых биodeградируемых материалов: гелевого «Сфера®Гель» и пленочной мембраны «ЭластоПОБ»® отечественного производства в хирургии поражений периферических нервов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Инъекционная композиция гетерогенного геля «Сфера®Гель» (ТУ 9398-001-54969743-2006). «Сфера®Гель» обладает следующими физико-механическими, биологическими и функциональными свойствами: высокой биосовместимостью на белковом и клеточном уровне как готового изделия, так и продуктов биodeградации; регулируемым временем биodeградации от нескольких недель до нескольких месяцев; способностью к порообразованию непосредственно при контакте с биологическими средами, что облегчает процессы неоваскуляризации матрикса; выполняет функции каркаса и питательной среды для функционирующих клеток в условиях *in vitro* и *in vivo*; стимулирует пролиферацию и дифференциацию клеток; не изменяет свои медико-технические свойства после стерилизации.

2. Мембрана биополимерная деградируемая «ЭластоПОБ»® (ТУ 9398-002-54969743-2006) изготавливается на основе высокоочищенного бактериального сополимера полиоксидебутирата с валератом и полиэтиленгликоля. Среднее время биорезорбции пленочного покрытия в организме – до 1 года. Конечными продуктами биodeградации являются CO₂ и H₂O. Экспериментально доказаны и клинически подтверждены высокие биосовместимые и биостимулирующие свойства «ЭластоПОБ»® способствующие регенерации собственных клеток пациента в местах повреждения тканей.

Оба изделия разработаны в Центре по исследованию биоматериалов ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий» и произведены в ЗАО «Биомир-сервис» (Москва) [1, 2].

В опыте на крысах с экспериментальной травмой центральной и периферической нервной системы были применены имплантаты «Сферо®Гель» и «ЭластоПОБ»®. Экспериментальные исследования выполняли на самках нелинейных крыс весом 200–250 г. В опыте использовано 10 животных – 20 оперативных вмешательств (на обеих задних конечностях) на седалищных нервах под перитонеальным наркозом (анестетиком являлась смесь кетамина и тиопентала). По характеру вмешательства все животные были разделены на четыре группы: 1-я (контроль) – перерезка седалищного нерва без введения каких-либо средств; 2-я – перерезка седалищного нерва с введением в зону операции только «Сферо®Геля»; 3-я – место перерезки только обворачивали имплантируемой мембраной «ЭластоПОБ»®; 4-я – в зону операции вводили гелевую композицию «Сферо®Гель» и обворачивали мембраной «ЭластоПОБ»®. Животных выводили из эксперимента на 101-е сутки путем передозировки теопенталового наркоза. После вскрытия извлекали участок оперированного нерва с прилежащими тканями и подвергали морфологической обработке. Выбор времени окончания эксперимента определяется тем, что на 101-й день заметно формирование восстановительных процессов с завершившимися дегенеративными процессами. Препараты готовили по стандартным методикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контрольной группе без применения каких-либо препаратов после операции в месте перерезки седалищного нерва определялась расслоенная рубцовая ткань. Эпиневррий представлял собой грубую соединительную ткань, обедненную клеточными элементами и сосудами. Соединительно-тканые волокна эпиневррия распространялись в окружающую мышечную ткань. Нервная ткань периферического нерва была замещена плотной рубцовой

соединительной тканью, волокна которой располагались поперечно длиннику. В ткани рубца наблюдались единичные сосуды малого диаметра и клетки мезенхимального ряда (фибробласты, фиброциты). Среди волокон соединительной ткани в небольшом количестве обнаруживались регенерированные нервные волокна, состоящие из осевых цилиндров и оболочек (рис. 1–2).

Во 2-й группе животных с перерезанным седалищным нервом с введением в зону операции только «Сферо®Геля» в зоне операции определялся сформированный соединительно-тканый рубец. «Сферо®Гель» в области пересечения не обнаружен. Сосуды соединительно-тканого рубца седалищного нерва были в основном среднего диаметра со стазом эритроцитов. Ствол нерва в области перерезки

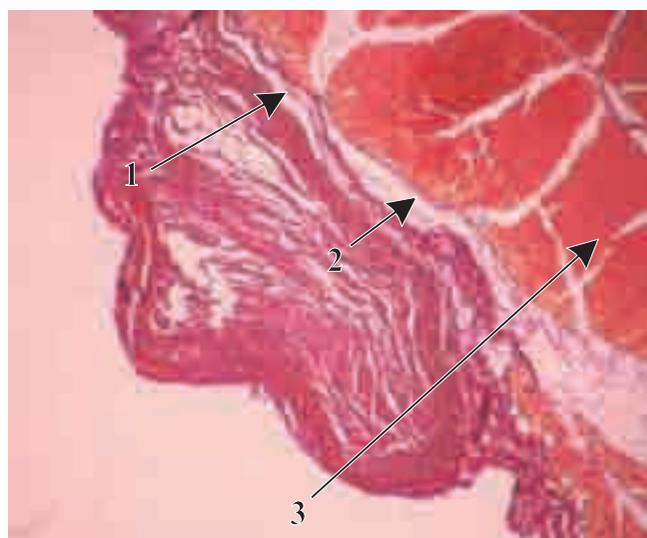


Рис. 1. Общий вид седалищного нерва в области перерезки. 101-е сутки после операции. 1 – рубцовая ткань; 2 – эпиневррий; 3 – мышечная ткань. Ван-Гизон. ×60

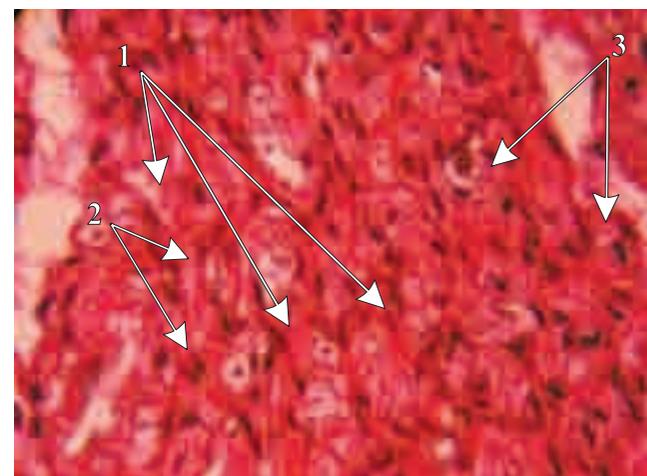


Рис. 2. Рубцовая ткань в области перерезки седалищного нерва. 101-е сутки после операции. 1 – осевые цилиндры; 2 – соединительно-тканые волокна; 3 – фибробласты. Ван-Гизон. ×1000

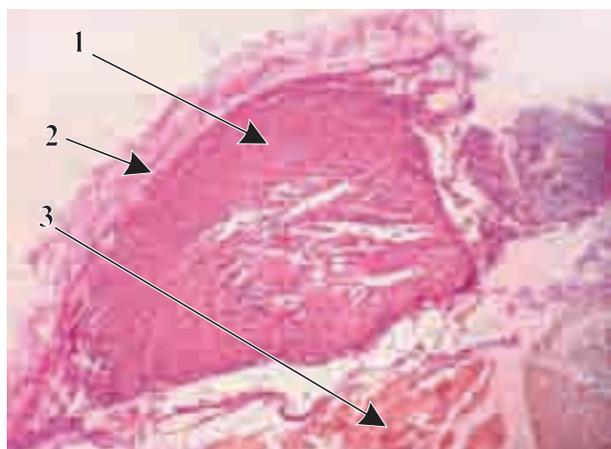


Рис. 3. Периферический нерв в области перерезки с использованием гелевого имплантата «Сферо®Гель». 101-е сутки после операции. 1 – пучок нерва; 2 – эпиневррий; 3 – мышечная ткань. Ван-Гизон. ×60

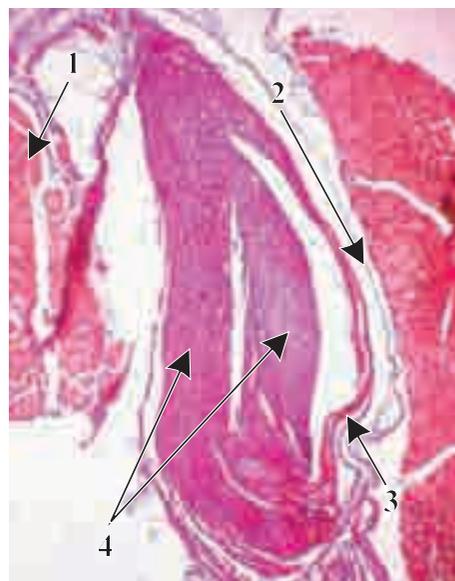


Рис. 5. Периферический нерв в области перерезки с использованием мембраны «ЭластоПОБ®». 101-е сутки после операции. 1 – мышечная ткань; 2 – соединительная ткань мембраны «ЭластоПОБ®»; 3 – эпиневррий; 4 – пучки нерва. Ван-Гизон ×60

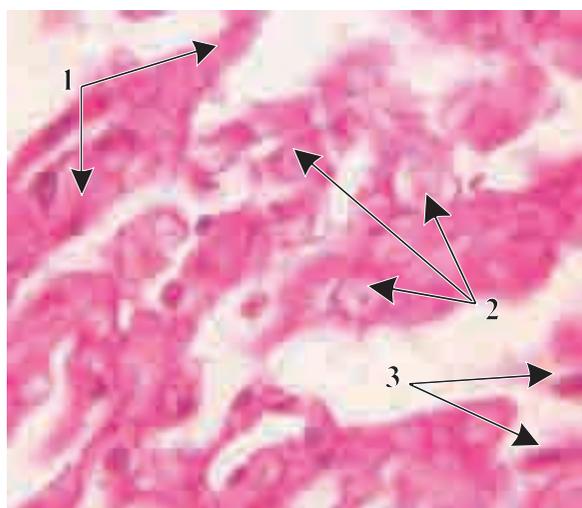


Рис. 4. Рубцовая ткань в области перерезки седалищного нерва с использованием «Сферо®Геля». 101-е сутки после операции. 1 – соединительно-тканые волокна; 2 – осевые цилиндры; 3 – фибробласт. Ван-Гизон. ×1000

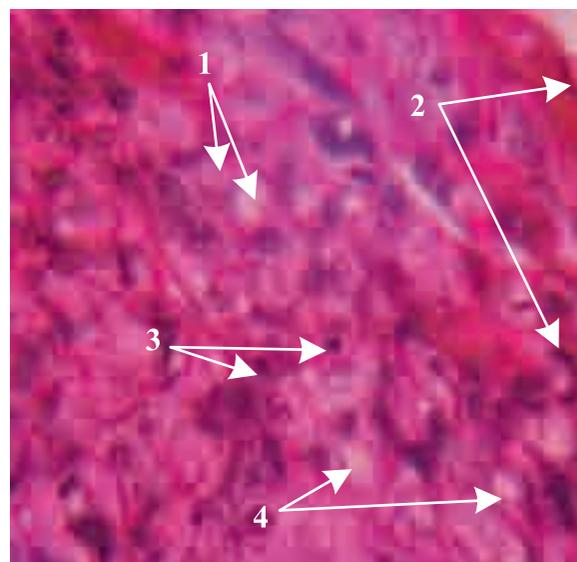


Рис. 6. Рубцовая ткань в области перерезки седалищного нерва с использованием мембраны «ЭластоПОБ®». 101-е сутки после операции. 1 – осевые цилиндры; 2 – фибробласты; 3 – шванновские клетки; 4 – полости. Ван-Гизон. ×1000

был представлен рубцовой соединительной тканью. В области рубца отмечались единичные регенерирующие аксоны (рис. 3–4).

В 3-й группе, где место перерезания нерва только обертывали имплантируемой мембраной «ЭластоПОБ®», на 101-й день между нервом и мышечной тканью в препарате была обнаружена мембрана «ЭластоПОБ®». Рубец в области перерезки представлял собой соединительную ткань, состоящую из коллагеновых волокон, клеточных элементов (фибробласты, фиброциты). Среди соединительно-тканых волокон рубца определялись единичные регенерирующие аксоны (рис. 5–6).

В 4-й группе, где в зону операции вводили гелевую композицию «Сферо®Гель» и обворачивали мембраной «ЭластоПОБ®», в зоне операции обра-

зовался соединительно-тканый рубец, сросшийся с мембраной «ЭластоПОБ®» на ограниченном участке, в области нижнего полюса нерва. В области перерезки определялся нерв, замещенный грубым соединительно-тканым рубцом и окруженный мембраной «ЭластоПОБ®». В области соприкосновения с мышечной тканью и нервом ткань пленки состояла из нежных соединительно-тканых волокон. В области свободных участков определялось разрастание соединительной ткани. Отмечалось

массивное разрастание соединительной ткани при применении гелевого имплантата «Сферо®Гель» и мембраны «ЭластоПОБ»® в отдалении от нерва в виде ажурной сети, образующей многочисленные полости. Стенки сети представляли собой соединительно-тканые пластины, образованные в результате перерождения матрикса «Сферо®Гель». В полостях обнаружена прозрачная ячеистая субстанция (рис. 7–8).



Рис. 7. Соединительная ткань в области периферического нерва при применении «Сферо®Геля» и мембраны «ЭластоПОБ»®. 101-е сутки после операции. 1 – соединительная ткань в области введения геля «Сферо®Гель»; 2 – ячеистая субстанция. Ван-Гизон. ×600

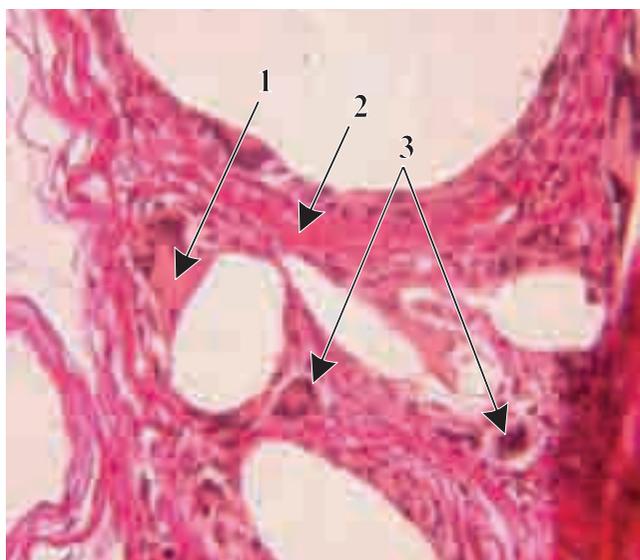


Рис. 8. Гелевый имплантат в области периферического нерва при применении «Сферо®Геля» и мембраны «ЭластоПОБ»®. 101-е сутки после операции. 1 – гель «Сферо®Гель»; 2 – соединительно-тканые волокна; 3 – лейкоцитарная инфильтрация «Сферо®Геля». Ван-Гизон. ×600

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На 101-й день послеоперационного периода, по данным морфологических исследований, во всех группах – как в контрольной, так и в экспериментальных – нервные волокна были частично сохранены и состояли из осевого цилиндра и оболочки. Соединительная ткань, заместившая пленочную мембрану, окружала периферический нерв, прилегая к эпиневрью и мышцам. Распространения соединительно-тканых волокон пленки в эпиневрью не обнаружено. Сдавления нерва соединительной тканью не выявлено. Явлений утилизации геля в виде его лейкоцитарной инфильтрации, а также прорастания соединительной ткани не наблюдалось. При совместном применении гелевой композиции и пленочной мембраны отмечалось практически полное замещение «Сферо®Геля» на соединительную ткань, имеющую вид ажурной сети.

При применении пленочной мембраны «ЭластоПОБ»® определялось отграничение периферического нерва от окружающих тканей. Между нервом и рыхлой соединительной тканью, образовавшейся при деградации пленки, находилось пространство, не содержащее рубцовой ткани. Применение гелевой композиции «Сферо®Гель» без дополнительных методов ее фиксации в области повреждения периферического нерва неэффективно, так как она распространяется в нижележащие межтканевые промежутки под действием гравитации и мышечных сокращений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных экспериментальных данных можно сделать заключение о возможности и целесообразности применения биodeградируемых материалов при поражении периферической нервной системы. Пленочная мембрана «ЭластоПОБ»® может применяться при оперативных вмешательствах на периферических нервах с целью предотвращения их постоперационной компрессии рубцовыми тканями. Гелевую композицию «Сферо®Гель» перспективно применять при травмах нервной ткани с целью образования рыхлого рубца в зоне повреждения. На настоящий момент нами выполнено 24 операции по поводу травматического поражения периферической нервной системы: ветвей плечевого сплетения, общего малоберцового и лучевых нервов, с применением «ЭластоПОБа»® и «Сферо®Геля» (при сшивании нервных стволов плечевого сплетения). В ближайшем послеоперационном периоде каких-либо осложнений не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Известкова Т., Берснев В., Кокин Г. И. др. Эффективность применения фотохромотерапии синего спектра в лечении повреждений периферических нервов // Материалы IV съезда нейрохирургов России. Москва, 2006. С. 521–522.
2. Перова Н.В., Порунова Ю.В., Урьяш В.Ф. и др. Биодegradуемый коллагенсодержащий матрикс «Сферогель»™ для клеточной трансплантации // Перспективные материалы. 2004. № 2. С. 52–59.
3. Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А., Перова Н.В., Онищенко Н.А. Биодegradуемый биополимерный материал «ЭластоПОБ»™ для клеточной трансплантации // Перспективные материалы. 2004. № 3. С. 35–41.
4. Emanuel A. Palatinsky, Gliatech Inc., Cleveland O. Antiadhesion Barrier Gels in Peripheral Nerve Surgery // Seminars in Neurosurgery. 2001. № 12. P. 93–99.
5. Satou T., Nishida S., Hiruma S. et al. A morphological study on the effects of collagen gel matrix on regeneration of severed rat sciatic nerve in silicone tubes // Acta Pathol Jpn. 1986. Feb. 36 (2). P. 199–208.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – 80248,



Ф. СП-1

ВЕСТНИК
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ

80248
(индекс издания)

КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ

на 2009 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда
(почтовый индекс)

(адрес)

Кому
(фамилия, инициалы)

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на журнал 80248
(индекс издания)

на 2009 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда
(почтовый индекс)

(адрес)

Кому
(фамилия, инициалы)