

ШВЕДОВ

Андрей Николаевич

**СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ АНЕВРИЗМ ПРОТЕЗОВ
КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ
ОПЕРАЦИЙ НА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

**Ивченко
Андрей Олегович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, урологии и эндоскопии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Золоев
Георгий Кимович**

доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с урологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Фролов
Денис Владимирович**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 201_ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета _____ Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лечение пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей является одним из наиболее исследуемых и актуальных разделов сосудистой хирургии. Неуклонный рост продолжительности жизни, обуславливает распространенность атеросклеротического поражения аорты и магистральных артерий, что способствует росту количества выполняемых реконструктивных операций и, соответственно, количества послеоперационных осложнений. По литературным данным частота развития аневризм шунтов составляет от 0,93 до 57% в послеоперационном периоде (Dardik H., 1984; Hasson J.E., 1986). Аневризмы шунтов являются одними из наиболее часто встречаемых осложнений, ассоциированных с имплантацией ксенопротезов (Sriram B., 2014). С развитием современных методов медицинской визуализации, диагностика данных состояний не представляет трудностей.

Специализированное лечение данной категории больных связано с большими материальными и техническими затратами на этапах хирургического лечения, а также длительной медицинской и социальной реабилитацией в послеоперационном периоде.

Основным методом коррекции вышеуказанных осложнений является повторная восстановительная операция, представляющая значительные трудности, в силу развития фиброзных процессов в области оперативного вмешательства и сопровождающаяся большой травматичностью и риском развития жизнеугрожающих состояний. На сегодняшний день операционная летальность при хирургической коррекции аневризм шунтов достигает при экстренных операциях 24% и 4,5% при плановых (Mulder J.E., 1998).

Причинами формирования аневризм чаще всего являются инфекция, дегенеративные изменения стенок протеза, эндартерэктомия, несостоятельность швов в области анастомоза и технические ошибки во время операции.

Учитывая, что вопрос инфицирования протезов на сегодняшний день решается путем достижения прогресса в производстве и в профилактике инфекции,

а несостоятельность швов и технические ошибки корректируются путем совершенствования хирургической техники, то повлиять на дегенеративную трансформацию стенки кондуита не представляется возможным иным способом, кроме как армированием дополнительной конструкцией. В последние годы в медицине активно используются материалы с эффектом памяти формы, что позволяет использовать их для создания принципиально новых конструкций имплантатов в сосудистой хирургии. Таким образом, разработка способа профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов с использованием имплантата из никелида титана является весьма актуальной.

Степень разработанности темы исследования

Тема профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов у пациентов, перенесших реконструктивные операции на магистральных артериях, в отечественной и зарубежной литературе разработана недостаточно. В настоящее время в литературе нет данных о применении конструкций из никелида титана для армирования ксенографтов.

Цель исследования

Разработать в эксперименте и провести клиническую апробацию нового способа профилактики развития аневризм ксенопротезов у пациентов, перенесших реконструктивные операции на магистральных артериях, путем использования сетчатого каркаса из никелида титана с памятью формы.

Задачи исследования

1. Разработать имплантат из никелида титана для экстравазального армирования ксенопротеза.
2. Разработать в эксперименте способ экстравазального армирования ксенопротеза кровеносного сосуда имплантатом из никелида титана.
3. Провести морфологическое исследование окружающих тканей и сосудистого ксенопротеза в области их контакта с конструкцией из никелида титана.
4. Оценить результаты применения армированного ксенопротеза в клинической практике.

Научная новизна

- Совместно с НИИ Медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при ТГУ, разработана конструкция из никелида титана, позволяющая экстравазально армировать протез кровеносного сосуда.
- Впервые проведено гистологическое исследование области контакта сетчатого каркаса из никелида титана со стенкой биологического ксенопротеза.
- Впервые выполнено клиническое исследование с целью определения эффективности способа профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов после реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей путем экстравазального армирования ксенопротезов цилиндрической конструкцией из никелида титана.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в исследовании данные позволяют применять в клинической практике новый способ профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов у пациентов, перенесших реконструктивные операции на магистральных артериях, путем использования сетчатого каркаса из никелида титана с памятью формы.

Разработанный способ профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов позволит уменьшить число повторных реконструктивных операций, сопровождающихся высоким процентом осложнений, возможной летальностью, материальными и техническими затратами.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный имплантат из никелида титана позволяет армировать протезы кровеносных сосудов.
2. Конструкция из никелида титана не вызывает воспалительной реакции в области контакта со стенкой протеза и с окружающими тканями.
3. Использование армированных ксенопротезов в качестве шунтов является эффективной профилактикой развития аневризм ксенопротезов.

Степень достоверности и апробация материалов диссертации

Степень достоверности результатов работы обеспечивается достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов исследования и статистических методов обработки полученных результатов.

Отдельные положения диссертации отражены в монографии и в учебном пособии по курсу «Факультетская хирургия» для студентов старших курсов лечебного факультета, интернов и ординаторов ФГБОУ ВО Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России.

Материалы диссертации представлены на Международной научно-практической конференции «Shape Memory Biomaterials and Implants in Medicine» (г. Пусан, Республика Корея, 2017), на XXXIII Международной конференции «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии» (г. Сочи, 2017), на VI Съезде хирургов Сибири и Дальнего Востока «Актуальные проблемы хирургии» (г. Иркутск, 2017), на заседании кафедры факультетской хирургии СибГМУ (г. Томск, 2018), на секции молодых ученых Всероссийской итоговой 77-ой научной конференции им. Н.И. Пирогова (г. Томск, 2018).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 8 работ, из них 3 статьи в изданиях, включенных в перечень ВАК, в том числе в одном журнале, входящем в список Scopus. Заявка на изобретение № 2018108283 «Способ протезирования магистральных артериальных сосудов» зарегистрирована в Государственном реестре изобретений Российской Федерации от 12.03.2018 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 108 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами, 37 рисунками. Указатель литературы включает 169 источников, в том числе 31 отечественных и 138 иностранных авторов.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертации, проведении экспериментального и клинического исследований, курации больных, ассистенции на операциях, выполнении определенных этапов оперативного вмешательства, выполнении ультразвукового исследования пациентам после оперативного вмешательства, проведении статистической обработки полученных данных, а также подготовки научных публикаций и оформлении диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящей работы использованы при проведении педагогического процесса на кафедре факультетской хирургии СибГМУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели работы, после одобрения этическим комитетом, были выполнены экспериментальное и клиническое исследования.

В качестве имплантатов использовались цилиндрические устройства машинного плетения на основе тонких нитей сверхэластичного никелида титана марки ТН-10 с толщиной нити 40 мкм и внутренним диаметром 1,0 см.

Моделирование и разработка устройств проводилась на базе НИИ Медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при ТГУ под руководством д.т.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ Гюнтера В.Э. (рис. 1)

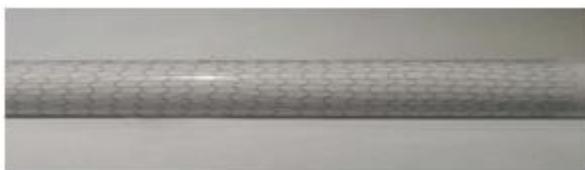


Рисунок 1 – Устройство из никелида титана марки ТН-10 машинного плетения с толщиной нити 40 мкм и внутренним диаметром 1,0 см

В качестве сосудистых графтов были использованы ксенопротезы «КемАнгиопротез» (НеоКор, Россия) представляющие из себя бесклеточные коллагеновые каркасы артерий, получаемые в результате обработки внутренних грудных артерий крупного рогатого скота раствором 5% диглицидилового эфира этиленгликоля. В исследованиях применялись протезы модели КАР400, с

проксимальным диаметром шунта 6 мм, дистальным диаметром 4 мм и длиной протезов 40 см (рис. 2).



Рисунок 2 – Вид нативного ксенопротеза «КемАнгиопротез»

Объектом экспериментального исследования стали 12 кроликов обоего пола породы Советская шиншилла, предметом исследования – ксенопротез кровеносного сосуда, армированный имплантатом из никелида титана. Животные были распределены на 2 группы.

Кроликам основной группы ($n=6$) выполнялась операция протезирования брюшной аорты с использованием сосудистых ксенографтов укрепленных имплантатом из нитинола. Укрепление ксенопротеза выполняли устройством из никелида титана длиной не менее 5 см (рис. 3а), затем путем продольного растягивания формировался необходимый диаметр конструкции до контакта имплантата со стенкой биопротеза (рис. 3б), излишки устройства иссекались.

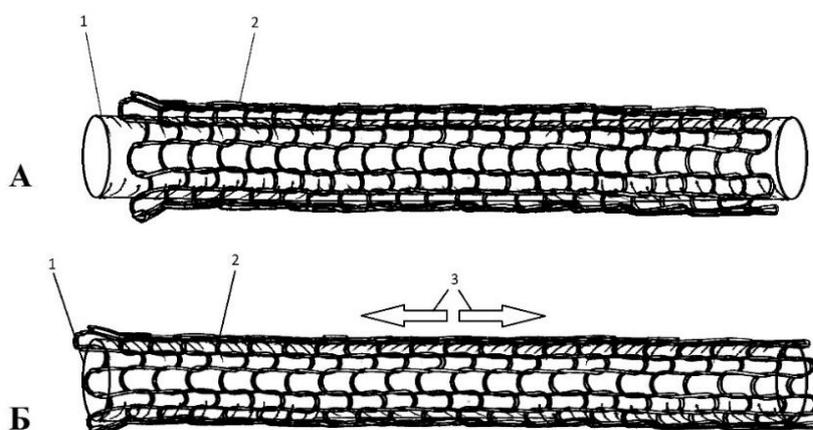


Рисунок 3 – Схема установки конструкции из нитинола на ксенопротез:

А) диаметр конструкции превышает диаметр протеза; Б) продольным растяжением моделируется необходимый диаметр конструкции. 1 – ксенопротез; 2 – устройство из никелида титана; 3 – вектора силы при продольном растяжении

Животным контрольной группы (n=6) выполнялась операция протезирования брюшной аорты с использованием неизмененного ксенопротеза. Через 7, 30 и 90 суток после вмешательства по два кролика из основной и контрольной групп выводили из эксперимента путем эвтаназии быстрым внутривенным введением концентрированного раствора Гексенала в количестве 1г сухого вещества. Затем выполнялась лапаротомия, мобилизация аорты и протеза с имплантатом. Для проведения гистологической оценки образцов участок протеза забирался с фрагментами окружающих тканей и фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24–48 часов. В последующем выполнялась стандартная проводка и заливка препаратов в парафин. Срезы толщиной 4,5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Гистологическое исследование проводилось на микроскопе Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Inc., Германия) при увеличении x 50, x 100, x 200.

Объектом клинического исследования стали 72 пациента с атеросклеротической окклюзией бедренной и(или) подколенной артерий. Предметом изучения стали внедрение в клиническую практику и оценка эффективности способа профилактики аневризм протезов кровеносных сосудов с помощью оригинального имплантата из никелида титана. Исследование проводилось по строгим принципам доказательной медицины после одобрения локальным этическим комитетом. Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения	<ul style="list-style-type: none">• пациенты обоих полов (мужчины и женщины);• возраст от 18 до 80 лет;• наличие верифицированной окклюзии бедренной и(или) подколенной артерии;• отсутствие противопоказаний к проведению оперативного лечения;• способность подписать информированное согласие.
--------------------	---

Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> • несоответствие критериям включения; • невозможность контакта с пациентом в течение исследования; • нежелание/невозможность подписать информированное согласие.
------------------------	--

Пациенты были госпитализированы в плановом порядке в отделение сосудистой хирургии «ТОКБ» с целью проведения оперативного вмешательства. При поступлении проводилась первичная консультация, физикальное обследование и лабораторно-инструментальные исследования с обязательным выполнением контрастной СКТ ангиографии аорты и артерий нижних конечностей.

В предоперационном периоде все пациенты подписывали информированное согласие, после чего проводилась процедура рандомизации пациентов в группы (1:1). Пациентам группы контроля выполнялась классическая операция бедренно-подколенного шунтирования ксенопротезом «КемАнгиопротез» модели КАР400, в исследуемой группе выполнялась операция бедренно-подколенного шунтирования с использованием ксенопротеза, армированным цилиндрической конструкцией из никелида титана марки ТН-10 машинного плетения, с толщиной нити 40 мкм и внутренним диаметром 1,0 см.

Первичными конечными точками являлись развитие аневризм протезов кровеносных сосудов после артериальных реконструкций. Вторичными конечными точками были приняты развитие тромбоза или инфицирование протеза, разрыв аневризмы, дистальная эмболия тромбов, ампутация нижних конечностей и смерть пациента. В послеоперационном периоде пациентам выполнялась ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей в сроки 7 дней, 6, 12 и 18 месяцев. При подозрении на развитие конечных точек выполнялось внеочередное ультразвуковое исследование. После верификации осложнения проводилась повторная спиральная компьютерная томография с контрастированием. В случае развития осложнений пациенты повторно госпитализировались в отделение сосудистой хирургии ОГАУЗ «ТОКБ» с целью определения дальнейшей тактики лечения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 23,0 для операционной системы Microsoft Windows. Для непрерывных количественных данных с нормальным распределением рассчитывалось среднее значение \pm стандартное отклонение, данные с распределением отличным от нормального описывались в виде медианы (Me), квартилей (25–75%) и процентилей (5–95%). Проверка распределения на нормальность выполнялась с помощью теста Колмагорова-Смирнова, гомогенность дисперсий оценивали с использованием теста Ливиня. Для определения разницы среди групп применялся t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни и критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Оценка вероятности наступления исходов проводилась с использованием метода Каплана-Мейера и логарифмического рангового теста (лог-ранк тест). Для обнаружений взаимосвязей применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена, сила связи оценивалась по значению коэффициента (r): $r < 0,3$ – корреляция слабая; $0,3 < r < 0,7$ – умеренная; $r > 0,7$ – сильная корреляционная связь. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Материал обработан математически и статистически лично автором.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Экспериментальная часть работы.

У всех экспериментальных животных хирургические раны заживали первичным натяжением. Ни в одном случае не наблюдалось развития таких протезных осложнений, как тромбоз, инфицирование протеза или образования аневризм. Забор гистологического материала проходил в соответствии с запланированными сроками.

На 7 день после имплантации неукреплённых ксенопротезов в адвентиции наблюдалось увеличение коллагеновых волокон, со слабым сегментарным отложением волокон в наружном мышечном слое. В прилегающих мягких тканях отмечалось появление единичных дискретно лежащих лимфоцитов, эозинофильных лейкоцитов и плазматических клеток. Кроме того, в мягких тканях, по краю препарата, располагался участок с умеренной пролиферацией фибробластов вокруг поперечнополосатых мышечных волокон, с наличием

единичной многоядерной гигантской клетки и единичных эозинофильных лейкоцитов.

При исследовании армированного ксенопротеза на 7 день имплантации, в адвентиции так же наблюдалось увеличение коллагеновых волокон с сегментарным отложением волокон в наружном мышечном слое. Аналогично нативному протезу, в прилегающих мягких тканях определялись дискретно лежащие эозинофильные лейкоциты, лимфоциты и плазматические клетки. По краю препарата определялся участок с дезорганизацией коллагеновых волокон, наличием единичной многоядерной гигантской клетки, слабой пролиферацией фибробластов, инфильтрацией эозинофильными лейкоцитами и лимфоцитами.

Через месяц после имплантации, в адвентиции нативного протеза наблюдалось уплотнение коллагеновых волокон. В то же время, в адвентиции и на месте прилегающих мягких тканей развилось выраженное сливное гистиоцитарно-эпителиоидноклеточное гранулематозное воспаление с наличием небольшого количества многоядерных гигантских клеток типа «инородных тел». В области диффузно-очаговой инфильтрации лимфоцитами и очаговой инфильтрации эозинофильными лейкоцитами определялись участки бесклеточного некроза.

Исследование армированного протеза через месяц имплантации выявило наличие участков отека и разволокнения коллагеновых волокон в адвентиции, со слабым линейным отложением коллагеновых волокон в наружном и внутреннем мышечном слое наличие участков отека и разволокнения коллагеновых волокон в адвентиции, со слабым линейным отложением коллагеновых волокон в наружном и внутреннем мышечном слое. В адвентиции и на месте прилегающих мягких тканей выявлено выраженное циркулярное сливное гистиоцитарно-эпителиоидноклеточное гранулематозное воспаление с наличием многоядерных гигантских клеток типа «инородных тел». Также, в адвентиции определялись участки с наличием зон бесклеточного некроза в области гранулематозного воспаления с диффузно-очаговой инфильтрацией эозинофильными лейкоцитами, лимфоцитами и единичными плазматическими клетками.

Через 3 месяца имплантации неукрепленного ксенопротеза, во всех слоях сосудистого трансплантата и перипротезно наблюдалось гомогенное отложение коллагеновых волокон с участками разрастания по периферии клеточной фиброзной ткани. Следует отметить, что при гистологическом исследовании ксенопротеза через 3 месяца имплантации, отсутствовали признаки воспалительной инфильтрации.

Во время исследования армированного ксенопротеза через 3 месяца имплантации, во всех слоях кондуита, особенно в адвентиции, отмечалось выраженное гомогенное отложение коллагеновых волокон с наличием участков разрастания клеточной фиброзной ткани. Примечательно, что аналогично неукреплённому протезу, через 3 месяца имплантации армированного графта, воспалительная инфильтрация отсутствовала.

Таким образом, при использовании укрепленных и неизмененных ксенопротезов наблюдалась практически идентичная реакция организма на всех сроках исследования. Разницей явилось уплотнение коллагеновых волокон в адвентиции нативных протезов через месяц имплантации, в то время как в адвентиции укрепленных ксенографтов отмечалось наличие участков отека и разволокнения коллагеновых волокон в месте удаления металлической конструкции. Механического повреждения стенки протеза конструкцией из никелида титана не наблюдалось ни в одном случае.

2. Клиническая часть работы.

Проведено проспективное рандомизированное исследование пациентов с окклюзией бедренной и(или) подколенной артерии (n=72), находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии ОГАУЗ «ТОКБ» Министерства Здравоохранения РФ в 2015–2016 годах.

В исследуемую группу входили пациенты, которым выполнялась операция бедренно-подколенного шунтирования с использованием ксенопротеза, армированного конструкцией из никелида титана (n=36), контрольную группу составили пациенты, которым была проведена классическая операция бедренного-

подколенного шунтирования с использованием неукрепленного ксенопротеза (n=36).

Достоверной разницы антропометрических и демографических показателей среди исследуемой и контрольной группами не обнаружено, $p > 0,05$. Обобщённые данные обеих групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Антропометрические и демографические характеристики обеих групп

	Группа		p – уровень значимости
	Экспериментальная	Контрольная	
Пол	31 муж; 5 жен	28 муж; 8 жен	p=0,358
Возраст	60,2±8,5 лет	60,1±9,5 лет	p=0,979
45–59 лет	18 (50%)	18 (50%)	p=0,600
60–74 лет	15 (41,7%)	13(36,1%)	p=0,476
75–89 лет	3 (8,3%)	5 (13,9%)	*p=0,337
Вес	79,3±7,2 кг	77,1±8,9 кг	p=0,257
Рост	170,3±6,2 см	168,0±6,0 см	p=0,123
ИМТ	27,36±2,2 кг/м ²	27,32±3,7 кг/м ²	*p=0,506

Примечание: *p – уровень значимости рассчитан с применением U-критерия Манна-Уитни.

За время исследования было выполнено 72 операции БПШ, при этом у 30 (83,3%) пациентов экспериментальной и 27 (75%) контрольной группы шунтирование выполнялось выше щели коленного сустава. В ряде случаев симультанно выполнялись следующие вмешательства: декомпрессионная фасциотомия на уровне голени, некрэктомия и экзартикуляция пальца стопы ($p > 0,05$).

У всех больных заживление проходило первичным натяжением. В ранний послеоперационный период у 3 (8,3%; ОШ=1,54; 95% ДИ=0,83–2,86) пациентов исследуемой и 1 (2,8%; ОШ=0,48; 95% ДИ=0,08–2,69) контрольной группы наблюдалось развитие лимфореи из области паховой раны, которая была купирована во всех случаях на 10–12 сутки ($p=0,303$).

У 1 (2,8%; ОШ=0,51; 95% ДИ=0,09–2,87) пациента исследуемой группы на 39 сутки возник тромбоз шунта, по поводу чего была выполнена тромбэктомия с

восстановление функционирования протеза. В группе контроля тромбоз шунта возник у 3 (8,3%; ОШ=1,45; 95% ДИ=0,78–2,68) человек, в том числе у 1 (2,8%) пациента с IV стадией ХИНК и декомпенсацией ишемии, вследствие чего была выполнена ампутация конечности на уровне средней трети бедра ($p=0,342$). Кумулятивная частота пациентов без развития тромбоза протезов составила 97,2% в исследуемой и 91,7% в контрольной группе, согласно результатам логарифмического рангового теста достоверной разницы среди групп не обнаружено, $p=0,304$.

Всего в группе контроля протезные аневризмы развились у 6 (16,7%) пациентов, из них у 2 (5,6%) больных наблюдалось развитие истинных аневризм и у 4 (11,1%) анастомотических аневризм. В исследуемой группе развитие аневризм не наблюдалось ни в одном случае.

Кумулятивная частота пациентов без аневризм протезов составила 100% в исследуемой и 83,3% в контрольной группе, по результатам логарифмического рангового теста разница статистически значимая, $p=0,011$ (рис.4).

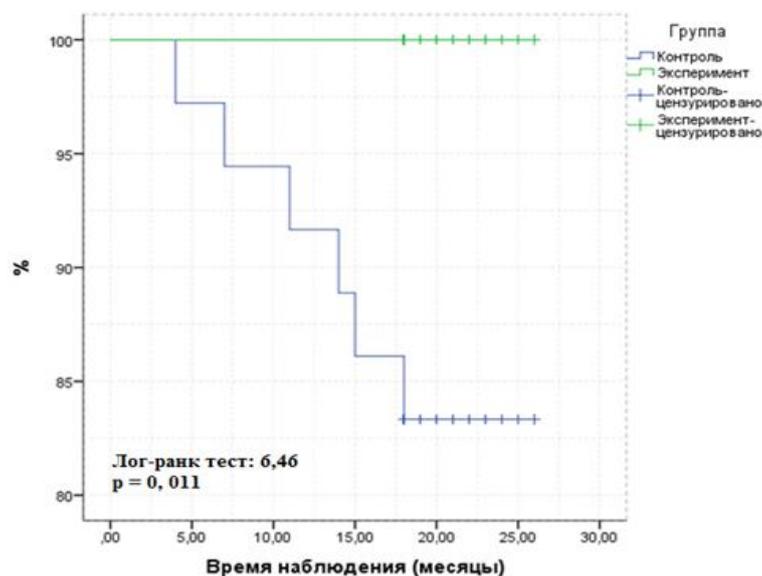


Рисунок 4 – Кумулятивная частота пациентов без аневризм ксенопротезов (метод Каплана-Мейера)

Медиана развития аневризм протезов составила 12,5 (8,0–14,75) месяцев. При этом медиана образования истинных аневризм равнялась 14,5 (12,75–16,25), анастомотических аневризм – 10,5 (6,5–14,25) месяцев, $p=0,379$. В подгруппе пациентов с анастомотическими аневризмами у 3 (75%) больных выявлены

аневризмы проксимального анастомоза и 1 (25%) – аневризма дистального анастомоза, $p > 0,05$. Пациентам с истинными аневризмами протезов были выполнены повторные операции БПШ с использованием синтетических протезов. Пациентам с аневризмами дистального и проксимальных анастомозов выполнялись реконструкции анастомозов с протезо-протезным решунтированием синтетическим графтом конец-в-конец.

Корреляционный анализ выявил умеренную ($r=0,34$, $p=0,002$) прямую связь между повышенной пиковой систолической скоростью на 7 день измерения и образованием аневризм. Так, было обнаружено, что медиана скорости на 7 день в группе контроля составила 60 (55,4–67,0) см/сек, в то время как в подгруппе пациентов с развившимися аневризмами этот показатель составил 69,6 (67,0–72,2) см/сек. Следует отметить, что при отсечении пациентов с низкоскоростными показателями, $cut\ off=71,15$ см/сек, аневризмы развились во всех случаях (рис. 5). При этом, в подгруппе пациентов с истинными аневризмами, корреляции со скоростью кровотока на 7 день измерения не было обнаружено ($r=0,20$, $p=0,134$).

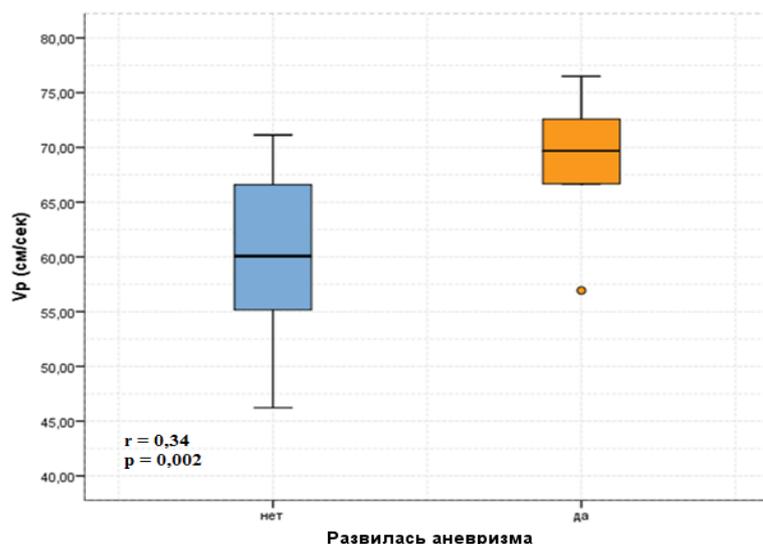


Рисунок 5 – Корреляция развития аневризм и пиковой систолической скорости на 7 день измерения. Горизонтальная линия – медиана, прямоугольник – 25–75-квартильный размах, вертикальные линии – максимум и минимум, точка – единичные данные

В свою очередь, наблюдалась умеренная ($r=0,39$, $p=0,009$) прямая связь между наличием у пациента в анамнезе гипертонической болезни и повышенной скорости кровотока на 7 день измерения, а также умеренная ($r=0,32$, $p=0,031$) прямая связь ГБ со скоростью кровотока на 6 месяце измерения. Медиана пиковой

систолической скорости на 7 день измерения у пациентов с диагностированной ГБ составила 61,1 (56,1–67,1) см/сек, 53,5 (53,2–56,1) у пациентов без ГБ. На 6 месяце измерения медиана скорости кровотока у пациентов с ГБ составила 64,7 (61,4– 66,7) см/сек, в то время как у пациентов без ГБ 56,3 (55,9–59,2).

Исследование завершили 36 (100%) человек контрольной группы и 32 (88,9%) экспериментальной: 3 (8,3%) пациента выбыло, у 1 (2,8%) больного на 9 месяц наступила смерть от причин, не связанных с вмешательством, в группе контроля летальных исходов не наблюдалось, $p=0,285$.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В экспериментальной части работы проводилось морфологическое исследование области контакта конструкции из никелида титана со стенкой протеза и окружающими тканями. Следует отметить, что ограничениями экспериментального исследования явились малый объём выборки и короткий срок наблюдения, что, вероятнее всего, обусловило отсутствие протезных осложнений. Полученные результаты гистологического исследования выявили практически идентичную реакцию организма на укрепленный и неукрепленный протез, что говорит об отсутствии иммунного ответа на конструкцию из никелида титана. Данный вывод не вызывает сомнений поскольку биологическая инертность никелида титана была многократно доказана (Игумнов В.А., 2005). Неожиданным оказалось выявление воспалительной реакции через месяц имплантации как армированного, так и неармированного ксенографтов. Наличие в обеих группах гигантских клеток типа «инородных тел» позволяет заподозрить антигенную природу воспаления у реципиентов. Однако технологический процесс производства биологических протезов включает в себя полную децеллюляризацию кондуита с целью ликвидации возможной антигенной реакции. Хотя в мировой литературе недостаточно данных о клеточных реакциях на имплантацию бесклеточных соединительнотканых каркасов, имеются публикации (Сергеевичев Д. С., 2013), отмечающие отсутствие активации гуморального иммунного ответа при трансплантации бесклеточных биопротезов, в том числе работы, демонстрирующие биологическую инертность протезов «КемАнгиопротез»

(Иванов С.В., 2005). С другой стороны, оперативное вмешательство само по себе является индуктором появления воспалительных медиаторов, но при этом развившуюся через месяц после имплантации реакцию с наличием клеток типа «инородных тел» нельзя объяснить исключительно хирургической травмой. Из всего вышесказанного следует, что исключать антигенную реакцию из списка возможных причин развившегося воспаления не стоит. Однако, необходимы дальнейшие исследования данного феномена. На 3 месяце исследования воспалительная инфильтрация отсутствовала во всех случаях. Также, на данном сроке исследования отсутствует разница среди наличия фиброзной ткани в области адвентиции, что повторно говорит об отсутствии воспалительной реакции на конструкцию из никелида титана. Таким образом, биологическая инертность и отсутствие механического повреждения ксенопротеза конструкцией из никелида титана позволила рассматривать данный способ профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов после реконструктивных операций на магистральных артериях обоснованным.

В клинической части нашего исследования приняло участие 72 пациента распределенных на две группы по 36 человек. Отсутствие достоверных антропометрических и демографических различий среди групп способствовало снижению вероятности систематической ошибки. Среднее значение возраста всех пациентов составило $60,1 \pm 8,9$ лет, что отображает преимущественное развитие заболеваний периферических артерий у пациентов старшей возрастной категории. Из ранних послеоперационных осложнений в нашей работе наблюдалось развитие лимфореи, которая отмечалась у 4 пациентов (5,5%). Лимфорея из паховой раны является специфическим осложнением инфраингвинальных шунтирующих операций, однако, неожиданностью явилось более частое обнаружение лимфореи у пациентов исследуемой группы, 3 больных (8,3%) против 1 (2,8%), $p=0,303$. Сложно определить причину названной разницы, а учитывая отсутствие статистической значимости, данное наблюдение нельзя рассматривать как тенденцию. С целью профилактики инфицирования протезов всем пациентам с лимфореей проводилась антибактериальная терапия, раны обрабатывались

антисептиками и накладывалась тугая стерильная марлевая повязка. Инфицирования раны и протезов не наблюдалось ни в одном случае.

Развитие вторичных конечных точек наблюдалось у 6 (8,3%) пациентов. Из них, в одном случае у пациента исследуемой группы на 9 месяце исследования наступила смерть от причин, не связанных с вмешательством. Следует отметить, что пациенту на момент исследования было 77 лет. Следующей конечной точкой являлась ампутация конечности, которая была выполнена одному пациенту контрольной группы по причине декомпенсации ишемии вследствие тромбоза шунта на 4 сутки. Осложнение развилось у пациента 73 лет с IV стадией ХИНК и окклюзией ПББА. После возникновения у пациента ишемических фликтен в области стопы, с целью профилактики развития сепсиса было принято решение ампутировать конечность на уровне средней трети бедра. В исследуемой группе ампутация конечностей не выполнялась ни в одном случае, при этом статистическая разница незначима ($p=0,342$).

Тромбоз шунтов возник у 4 пациентов (5,5%), включая пациента, которому была выполнена ампутация. В исследуемой группе тромбоз развился у 1 (2,8%) больного, в контрольной – у 3 (8,3%) больных.

По итогам исследования, развитие первичной конечной точки наблюдалось только в контрольной группе пациентов, которым выполнялась классическая операция бедренно-подколенного шунтирования нативным ксенопротезом «КемАнгиопротез». Аневризмы развились у 6 (16,7%) пациентов в сроки от 4 до 18 месяцев. Аналогичные результаты получили А. Schröder (1988) с коллегами: в течение 24 месяцев исследования аневризмы биологических протезов развились в 16,9% случаев. Интересно, что полученные нами результаты значительно отличаются от данных Барбараш Л.С. (2006) и соавторов, которые за 8-летний срок наблюдения отметили образование аневризм ксенопротезов «КемАнгиопротез» в 1,9% случаев. Авторы в своей работе не указали точный тип возникших аневризм, при этом если учесть, что отмечались только истинные аневризмы, частота их образования по результатам нашего исследования составила 5,6%, что превышает текущий показатель коллег в 3 раза. Достоверно назвать причину такой разницы не

представляется возможным. Одной из вероятных причин может явиться изменение технологического процесса производства, который в свою очередь мог повлиять на эластические свойства кондуитов.

По данным литературы при операциях на бедренно-подколенном сегменте анастомотические аневризмы возникают в 0,5–23,7% случаев, в нашем исследовании указанное осложнение встречалось у 11,1% пациентов, что соответствует мировым показателям (Cronenwett J.L., 2014). При этом, корреляционный анализ выявил связь между повышением скорости кровотока и образованием аневризм протезов. У пациентов со скоростью кровотока на 7 день после операции в средней трети шунта более 71,15 см/сек аневризмы развились во всех случаях. Примечательно, что связи между скоростью кровотока и развитием истинных протезных аневризм не было обнаружено. В то же время, была выявлена связь между повышением скорости кровотока и наличием у пациентов гипертонической болезни. Доказано, что у больных с артериальной гипертензией имеется более чем 1,5-кратное увеличение частоты ложных аневризм в послеоперационном периоде (Покровский А.В., 2004), это объясняется законом Лапласа, в котором говорится, что степень натяжения сосудистой стенки равна произведению внутрисосудистого давления и радиуса сосуда. В результате, повышение артериального давления может передавать натяжение на область анастомоза, что провоцирует аневризмобразование. В нашей работе у всех пациентов с анастомотическими аневризмами (n=4) в анамнезе имелась гипертоническая болезнь. С другой стороны, помимо указанных выше 4 (11,1%) человек, гипертоническую болезнь в анамнезе имели еще 16 (44,4%) больных, у которых не наблюдалось развитие аневризм, из чего можно заключить, что ключевым предиктивным фактором у данных пациентов является пиковая систолическая скорость кровотока в области средней трети ксенопротеза.

Таким образом, разработанный способ с использованием цилиндрической конструкции из никелида титана с памятью формы марки ТН-10, с диаметром нити 40мкм, эффективно предотвращает развитие аневризм ксеношунтов после реконструктивных операций на магистральных артериях. По результатам работы,

можно рекомендовать разработанный метод к использованию в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. На базе НИИ Медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете для экстравазального армирования ксенопротезов разработана цилиндрическая конструкция машинного плетения на основе никелида титана марки ТН-10 с толщиной нити 40 мкм и внутренним диаметром 1,0 см.
2. Разработанный в эксперименте способ экстравазального армирования позволяет выполнять фиксацию конструкции из никелида титана по всей длине ксенопротеза с учетом диаметра его проксимального и дистального сегментов, не увеличивая длительность операции.
3. Морфологическое исследование окружающих тканей и сосудистого ксенопротеза в области их контакта с конструкцией из никелида титана продемонстрировало идентичную реакцию организма экспериментальных животных на укрепленный и неукрепленный протез. Конструкция из никелида титана не вызывает воспалительной реакции в области контакта со стенкой протеза и с окружающими тканями.
4. У пациентов исследуемой группы, где в качестве шунтов применяли армированные ксенопротезы, развитие аневризм не наблюдалось ни в одном случае. В группе контроля, в которой использовали стандартные ксенопротезы, протезные аневризмы развились у 6 (16,7%) пациентов, из них у 2 (5,6%) наблюдалось развитие истинных аневризм и у 4 (11,1%) анастомотических аневризм. Таким образом, использование армированных ксенопротезов в качестве шунтов является эффективной профилактикой развития аневризм ксенопротезов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики развития аневризм ксенопротезов следует использовать плетеные цилиндрические конструкции из нитей никелида титана толщиной 40 мкм марки ТН-10 с внутренним диаметром 1,0 см.
2. Конструкция из никелида титана устанавливается снаружи ксенопротеза, необходимый диаметр конструкции формируется путем её продольного растяжения до контакта со стенкой протеза. Анастомоз формируется обвивным швом с одномоментным прошиванием протеза и имплантата
3. Использование конструкции из никелида титана допустимо при бедренно-подколенных реконструкциях ниже щели коленного сустава.
4. Разработанный способ профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов после реконструктивных операций на магистральных артериях может быть рекомендован для дальнейшего исследования в клинической практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка эффективности нового способа профилактики аневризм ксенопротезов кровеносных сосудов при реваскуляризирующих операциях ниже паховой складки / Шведов А.Н., Скулкина С.В. // *Материалы Всероссийской итоговой 77-ой студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова - Томск, 2018.*
2. Способ профилактики развития аневризм ксенопротезов после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А., Савельев И.О. // *Материалы XXXIII Международной конференции «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии» - Сочи, 2017.*
3. Оклюзионные заболевания аорты и артерий нижних конечностей: учебное пособие / Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2017. С. 105.
4. Новые технологии создания медицинских материалов, имплантатов и аппаратов на основе никелида титана с использованием инфракрасного излучения / Гюнтер С.В., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Ивченко О.А., Шведов А.Н. и др. // Под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Изд-во НПЦ МИЦ, 2017. С. 234.
5. Clinical assessment of xenograft combined with knitted TiNi-based mesh implant in femoropopliteal bypass surgery: a Case Report (Electronic resource). Shvedov A.N., Ivchenko A.O., Ivchenko O.A., Bystrov S.V., Chirev A.I., Gavrilin E.V., Savelev I.O., Dvoryaninov A.N., Skulkina S. V, Avetisyan R., Gunther V.E. *KnE Materials Science*. 2017; Vol. 2, №1. P. 410-417. URL: <https://www.knepublishing.com/index.php/KnE-Materials/article/view/827/2468>
6. Использование ксенопротезов, укрепленных конструкцией из никелида титана, в качестве кондуита при бедренно-подколенном шунтировании: рандомизированное контролируемое исследование. Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. Т. 2, № 6. С. 114-117. ИФ РИНЦ 0,221.
7. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. Т. 16, № 1. С.132–139. Web of Science. ИФ РИНЦ 0,341.
8. Профилактика ложных аневризм после первичных реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях. / А.О. Ивченко, М.А. Семичев, В.Э. Гюнтер, О.А. Ивченко, А.Н. Шведов и др. // *Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в челюстно-лицевой хирургии и онкологии*. Под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Изд-во НПЦ МИЦ, 2016. С. 107-111.
9. Использование бесклеточного коллагенового матрикса в качестве платформы для изготовления кровеносных сосудов в сердечно-сосудистой хирургии. Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А., Егорова М.В., Андреев С.Л., Иванов А.В., Роговская Ю.В., Усов В.Ю., Шведов А.Н., Steinhoff G. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. Т. 18, № 2. С. 7-12. SCOPUS. ИФ РИНЦ 0,553.

За оказанную помощь автор работы выражает благодарность директору НИИ медицинских материалов с памятью формы, профессору, д-ру тех. наук Гюнтеру В.Э., заведующему ЦНИЛ, профессору кафедры нормальной физиологии, д-ру мед. наук Байкову А.Н. и заведующему лабораторией биологических моделей, к-ту биол. наук, доценту кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Иванову В.В.

Список сокращений

БПШ – бедренно-подколенное шунтирование
ГБ – гипертоническая болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ОШ – отношение шансов
ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей