

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шведов Андрей Николаевич

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

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д-р мед. наук, доцент
Ивченко Андрей Олегович

Томск – 2018

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Эпидемиология аневризм протезов кровеносных сосудов.....	9
1.2. Этиология развития аневризм после реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях	12
1.3. Лечение пациентов с истинными и ложными аневризмами сосудистых графтов	16
1.4. Профилактика развития истинных аневризм шунтов и анастомотических ложных аневризм	18
1.5. Имплантаты с памятью формы и их применение в медицине	21
1.5.1. Применение сплавов из никелида титана в сосудистой хирургии	22
Резюме	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1. Создание конструкции из никелида титана для экстравазального армирования протезов кровеносных сосудов	27
2.2. Сосудистые протезы используемые в исследовании	28
2.3. Общая характеристика экспериментального исследования.....	28
2.3.1. Морфологические методы исследования	33
2.4. Общая характеристика клинического исследования	33
2.4.1. Методы обследования пациентов в предоперационном периоде.....	36
2.4.2. Описание хирургического вмешательства	37
2.4.3. Ведение пациентов в послеоперационном периоде	40
2.4.4. Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей.....	41
в послеоперационном периоде	41
2.4.5. Методы статистической обработки данных.....	42
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	44
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	53
4.1. Итоговая характеристика исследуемой и контрольной групп	53
4.2. Результаты исследования	59
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	75

ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87
ПРИЛОЖЕНИЕ А Формула и процесс расчета выборки	106
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Интерпретация значений индекса массы тела ВОЗ.....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ В Классификация хронической ишемии нижних конечностей по А.В.Покровскому	108

ВВЕДЕНИЕ

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 [60, 82]. Аневризмы шунтов являются одними из наиболее часто встречаемых осложнений, ассоциированных с имплантацией ксенопротезов [140]. 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, сопровождающаяся большой травматичностью и вероятностью развития жизнеугрожающих состояний. Операционная летальность при хирургической коррекции аневризм шунтов достигает при экстренных операциях 24% и 4,5% при плановых [112].

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 протезов 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 ксенопротезов 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 тканей 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, материально-техническими затратами и возможной летальностью.

Методология и методы исследования

Для достижения цели работы были выполнены экспериментальное и клиническое исследования. Объектом экспериментального исследования стали 12 кроликов породы Советская шиншилла, предметом исследования – ксенопротез кровеносного сосуда, армированный имплантатом из никелида титана. 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. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 23, для операционной системы Microsoft Windows.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная конструкция из никелида титана позволяет армировать ксенопротезы 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология аневризм протезов кровеносных сосудов

Первое описание расширения венозного графта после его трансплантации в артериальное русло принадлежит А. Carrel, который в своей работе 1907 года отметил, что венозный протез в артериальном русле претерпевает значительные изменения. Стенки его дилатируются, гипертрофируются. Происходит артериализация кондуита, хотя на тот момент и не говорилось об аневризматической трансформации сосуда. Это наблюдение является первым задокументированным случаем дилатации графта кровеносного сосуда [50]. Лишь спустя 49 лет, в 1956 году Н. Claytor с коллегами впервые сообщили об образовании аневризмы анастомоза после протезирования аорты синтетическим графтом [54].

Вероятность развития аневризматического поражения сосудистых графтов различается среди отдельных видов кондуитов. Также, вариативность частоты встречаемости аневризм протезов кровеносных сосудов связана с различным определением термина «аневризма» среди исследований [145]. По структуре принято выделять истинные и ложные аневризмы. Истинные аневризмы содержат все слои сосудистой стенки; ложные аневризмы представляет из себя патологические полости, формирующиеся из пульсирующих гематом, сообщающиеся с просветом сосуда. Как правило, ложные аневризмы имеют фиброзную капсулу, образуемую вследствие организации гематомы [30].

Реже всего формируются истинные аневризмы подкожных аутовен. D. Szilagyi с коллегами сообщают о 2,7% вероятности аневризматического поражения аутовены [147]. Однако позже было выявлено, что эта цифра является завышенной из-за грубых технических погрешностей, допущенных авторами при заборе вен, с чем, вероятно, и связано формирование аневризм [64]. Таким образом, достоверная частота развития аневризм аутовенозных кондуитов остается неизвестной, а в мировой литературе встречаются лишь единичные клинические случаи. Впервые развитие истинной аневризмы подкожной аутовены описали Davidson и DePalma в

1972 году [63]. С момента первой публикации и по настоящее время в базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane library и Medline можно найти информацию всего о 61 клиническом случае истинного аневризматического поражения подкожной аутовены при реваскуляризирующих операциях ниже паховой складки (таб. 1.1).

Таблица 1.1 – Обзор публикаций клинических случаев развития истинных аневризм подкожной аутовены

Авторы	Год публикации	Количество пациентов	Графт	Время до возникновения аневризмы
Davidson [63]	1972	1	РБПВ	3 года
Szilagyi [147]	1973	10	Н/Д	более 10 лет
De Weese [160]	1973	3	РБПВ	более 9 лет
De la Rocha [96]	1973	1	РБПВ	5 лет
Vanttinen [155]	1975	3	Н/Д	Н/Д
Friedman [76]	1975	1	Н/Д	6 лет
Settembrini [135]	1980	1	Н/Д	Н/Д
Denton [66]	1983	2	РБПВ	более 5 лет
Cloud [55]	1984	1	РБПВ	9 лет
Walton [158]	1985	2	Н/Д	более 2,5 лет
Sassoust [130]	1988	1	БПВ in-situ	8 месяцев
Bevers [43]	1988	1	РБПВ	2 года
Peer [121]	1990	3	РБПВ	более 3 лет
Almgren [36]	1990	1	Н/Д	15 лет
Kelly [91]	1990	1	РБПВ	22 года
Ali [35]	1991	1	Н/Д	1 год
Straton [144]	1991	2	РБПВ	более 2 лет
Bastounis [41]	1994	1	БПВ in-situ	21 год
Alexander [34]	1994	1	БПВ in-situ	3 года
Fukui [77]	1996	1	БПВ in-situ	10 лет
Barker [40]	1996	2	РБПВ	более 12 лет

Продолжение таблицы 1.1

Casha [51]	1996	2	РБПВ/ БПВ in-situ	более 6 лет
Cassina [52]	1998	1	БПВ in-situ	3 года
Loftus [101]	1999	4	Н/Д	более 5 лет
Bohra [47]	2001	1	Н/Д	22 года
Majeski [102]	2004	3	БПВ in-situ	22 года
Nishibe [115]	2004	1	РБПВ	15 лет
Corriere [56]	2004	1	РБПВ	13 лет
Bikk [45]	2006	1	РБПВ	9 лет
Sharples [136]	2015	4	РБПВ	более 8 месяцев
Tao [149]	2016	1	РБПВ	4 года
Makela [103]	2017	1	БПВ in-situ	12 лет
Davra [64]	2017	1	РБПВ	15 лет

Следующими по прочности после аутолены являются синтетические протезы. Первые работы по их применению в артериальных реконструктивных операциях показали довольно высокий процент развития аневризм. Так, в частности, использование кондуитов из политетрафторэтилена (ПТФЭ) приводило к развитию аневризм шунта в 36% случаев [110]. Однако, в настоящее время техническое совершенствование производства сосудистых графтов из полиэфирного волокна (дакрона) и из ПТФЭ позволило снизить частоту формирования истинных аневризм протезов до 1–3% [44, 153].

Наименее устойчивые к аневризматическому поражению являются ксенопротезы и венозные аллографты, а именно пупочная вена человека. Высокий процент аневризматического изменения данных шунтов связан с такими особенностями производства, как обработка протезов растворами ферментов либо поверхностно-активных веществ с целью удаления клеточного компонента и сохранения соединительнотканного каркаса. Частота биодegradации в виде аневризм при использовании ксенопротезов составляет 1,9–36,6% [1, 133].

Венозные аллографты имеют наибольшую частоту развития аневризм, которая встречается в 3,5–57% [82, 145].

Частота развития ложных анастомотических аневризм, как правило, выше истинной аневризматической деградации протеза. В крупном ретроспективном анализе исходов реконструктивных операций у 3623 пациентов Dragan M. Markovic с коллегами выявили развитие ложных анастомотических аневризм у 69 из 2388 пациентов при использовании графтов из дакрона (2,9%), у 14 из 250 пациентов, оперированных с использованием ПТФЭ (5,6%) и у 4 из 985 пациентов, использующих аутовену в качестве сосудистого протеза (0,4%) [105]. При этом, независимо от вида сосудистого графта, наиболее распространенной анатомической локализацией образования аневризм является область общей бедренной артерии, где развивается до 88% всех ложных аневризм [122].

Такие осложнения псевдоаневризм, как тромбоз возникают в 17,1% случаев, а разрыв аневризмы в 5–29,9% [99, 106]. Летальность в случае разрыва псевдоаневризм области бедренной артерии достигает 17% [132].

Также, реконструктивные вмешательства по поводу аневризм сопряжены с повышенным риском летальности. Наиболее благоприятные результаты наблюдаются при повторных операциях на аневризмах области общей бедренной артерии. В таких случаях, как правило, периоперационная летальность не превышает 5% [137]. Однако, риск смертности повышается при развитии аневризм анастомозов аорты. Так, на сегодняшний день операционная летальность при хирургической коррекции анастомотических аневризм достигает при экстренных операциях 24% и 4,5% при плановых [112], при этом частота ампутаций нижних конечностей достигает 37% [17].

1.2. Этиология развития аневризм после реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях

Причины развития истинных и ложных аневризм шунтов до конца не изучены, тем не менее, принято выделять местные и системные этиологические

факторы [126]. К местным факторам относят дегенеративные изменения шунта, либо атеросклеротические изменения прилегающей артерии, инфицирование сосудистого графта, несостоятельность анастомоза, механический «стресс» и выполнение эндартерэктомии в области вмешательства. Системные факторы включают курение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию и генетическую предрасположенность.

Атеросклеротические изменения являются основной причиной развития анастомотических псевдоаневризм и истинных аневризм аутовенозных кондуитов [52, 126]. Изменения возникают на фоне ослабления стенки вследствие разрушения и ремоделирования коллагена и эластина. Долгое время считалось, что дегенеративные изменения в реверсированных аутовенозных шунтах развиваются как следствие повреждения *vasa vasorum* при заборе вены с вытекающими нарушениями эндотелиальной функции и при использовании аутовены *in situ* атеросклеротические осложнения можно избежать, однако, современные исследования не подтвердили данную гипотезу [49, 71]. Стоит отметить, что атеросклеротические изменения аутовенозных кондуитов наблюдаются в 30–50% всех случаев, но развитие истинных аневризм встречается не так часто. Данный феномен объясняют необходимостью воздействия дополнительного провоцирующего фактора, например, артериальной гипертензии, которая ассоциирована с ускорением роста дегенеративных аневризм [30].

Инфицирование сосудистого протеза является вторым по частоте встречаемости этиологическим фактором развития анастомотических аневризм и наблюдается в 30% случаев [157]. Наиболее часто причиной инфекции являются штаммы *Staphylococcus* и *Salmonella* [48]. Бактериальная контаминация кондуита инициирует воспалительный процесс с выработкой цитолизинов и матриксных металлопротеиназ [30], что приводит к деградации коллагена и уменьшает эластические свойства стенки сосуда. Характерной особенностью инфекционных аневризм является быстрый темп роста. Так, если при атеросклеротическом поражении аутовенозного кондуита от момента операции до возникновения

аневризмы проходят в среднем 7 лет, то при инфицировании сроки могут значительно сокращаться, вплоть до нескольких месяцев [52].

Несостоятельность анастомозов на заре развития сосудистой хирургии считалась основной причиной развития ложных аневризм из-за использования биodeградируемого шовного материала. При этом из-за нарушения целостности анастомоза формировалась пульсирующая гематома, сообщающаяся с просветом сосуда. На данный момент использование современного монофиламентного полипропиленового шовного материала, не подверженного биodeградации, позволило снизить частоту развития анастомотических аневризм ассоциированных с несостоятельностью анастомозов до 5% всех случаев [126, 157].

Механический «стресс» подразделяется на гидродинамические воздействия и на прямые воздействия окружающих тканей на сосудистый кондуит. Согласно закону Лапласа, в котором говорится, что степень натяжения сосудистой стенки равна произведению внутрисосудистого давления и радиуса сосуда, гидродинамическое растяжение протезов может передавать натяжение на область анастомоза, что в результате провоцирует аневризмобразование [126]. Помимо диаметра кондуита на линию анастомоза влияет и угол между артерией и протезом сосуда. При увеличении угла наблюдается усиление турбулентного тока крови и повышение нагрузки на зону анастомоза, в связи с чем некоторые авторы рекомендуют использовать технику наложения анастомоза конец-в-конец [79]. К воздействию окружающих тканей на кондуит относят растяжение расположенного вблизи суставов анастомоза при ходьбе. Именно с этим фактором связывают более частое развитие псевдоаневризм в области бедренной артерии [157].

Важную роль в ослаблении артериальной стенки области анастомоза может играть как открытая, так и полужакрытая эндартерэктомия, при этом грубые технические манипуляции чаще приводят к образованию ложных аневризм [100].

Курение является системным фактором риска развития и прогрессирования истинных и ложных аневризм. Данный эффект реализуется не только за счет прогрессирования атеросклероза на фоне курения, но и за счет индуцирования

никотином выделения эластазы нейтрофилами с последующим повреждением стенки сосуда [116].

Наблюдения частого развития аневризм шунтов у пациентов, оперированных по поводу аневризмы подколенной артерии или аорты позволили заподозрить системный характер аневризматической болезни [52]. В дальнейшем данная гипотеза получила подтверждение в ряде исследований [13]. Так, например, А.В. Покровский с коллегами установили, что у больных, оперированных по поводу ложной аневризмы дистального анастомоза, генез которых не был обусловлен шовным материалом или инфекцией протеза, частота возникновения аневризмы контралатерального дистального анастомоза выше, чем у первичных пациентов, перенесших аортобедренные реконструкции, 11,8 и 7,5% соответственно [12]. Также, имеется генетическая предрасположенность к аневризмобразованию у определенных пациентов, например, у пациентов с синдромом Марфана или Элерса-Данло, для которых характерны структурные дефекты протеинов сосудистой стенки [30].

Гиперлипидемия и артериальная гипертензия являются широко известными факторами риска развития атеросклероза, который влияет на эластические свойства как аутовенозных кондуитов, так и прилегающих к шунтам артерий, что способствует формированию истинных и ложных аневризм [126]. Как показали исследования, у больных с артериальной гипертензией имеется более чем 1,5-кратное увеличение частоты ложных аневризм в послеоперационном периоде [12].

В отдельную категорию этиологических факторов стоит отнести особенности производства некоторых видов протезов, в частности ксенопротезов и графтов из пупочной вены человека. Указанные кондуиты обрабатываются растворами ферментов либо поверхностно-активными веществами с целью удаления клеточного компонента и ликвидации антигенного ответа. Таким образом, графты представляют из себя соединительнотканые каркасы с низкими эластическими свойствами, за счет чего в послеоперационном периоде наблюдается частое развитие аневризм [7].

1.3. Лечение пациентов с истинными и ложными аневризмами сосудистых графтов

Общепризнанным методом коррекции истинных аневризм шунтов является хирургическое лечение [64]. Выбор активной тактики у данной группы пациентов связан с повышенным риском разрыва аневризмы, тромбоза и эмболизации мелких тромбов в дистальное артериальное русло. Объем операции во многом зависит от протяжённости аневризматической трансформации шунта. В случае локального расширения выполняется резекция аневризмы с замещением участка синтетическим протезом. При диффузной аневризматической трансформации протез полностью резецируется и замещается [52]. В настоящее время опыт применения рентгенэндоваскулярных методов коррекции истинных аневризм шунтов незначителен и ограничен несколькими случаями лечения пациентов с аневризмами аутовенозных графтов после операции аортокоронарного шунтирования [88, 114, 119].

Несколько иная ситуация при выборе тактики лечения у пациентов с развившимися анастомотическими псевдоаневризмами. А. В. Покровский считает, что наличие ложной аневризмы, не зависимо от размера и локализации, является показанием к оперативному лечению [12]. Тем не менее, большинство авторов придерживаются мнения, что операция абсолютно показана пациентам с аневризмами анастомозов аорты и подвздошной артерии, поскольку перечисленные локализации ассоциированы с повышенным риском летальности при развитии анастомотических осложнений. Однако, асимптоматические аневризмы бедренных анастомозов размерами до 2,5 см в диаметре подлежат наблюдательной тактике [117]. Связано это с тем, что частота разрывов аневризм прямо пропорциональна их размерам [143]. N. Levi с соавт. установили, что частота разрывов аневризм размерами до 5 см составила 1,6%, в то время, как разрыв аневризм больше 5 см в диаметре наблюдался в 16% случаев. Интересно, что в данном исследовании была выявлена обратная связь размера аневризм и случаев тромбоза, так частота окклюзионного тромбоза аневризм диаметром менее 5 см

составила 17%, в то время как тромбозы остаточного русла аневризм более 5 см возникали в 5% случаев [99].

Несмотря на достигнутый прогресс в рентгенэндоваскулярной и малоинвазивной хирургии, использование этих методов в лечении аневризм анастомозов ограничено аортальной и подвздошной локализацией. Так, наличие аневризмы бедренной артерии, как наиболее частой локализации аневризм, является относительным противопоказанием к проведению эндоваскулярного стентирования [126]. Это связано с постоянным движением в тазобедренном суставе, которое может привести к деформации, перелому или миграции имплантированного стента. Тем не менее, имеются единичные исследования показавшие удовлетворительные результаты при использовании эндоваскулярного лечения. В частности, С. Klonaris в своих работах успешно стентировал ложные аневризмы бедренной артерии при их разрыве и инфицировании с последующим курсом антибактериальной терапии [93,94].

Другие малоинвазивные методы лечения, такие как компрессионное лечение, либо пункционная облитерация полости аневризмы тромбином, прекрасно подходящие для коррекции постпункционных ложных аневризм, не подходят для лечения аневризм анастомозов, поскольку аневризмы анастомозов не редко сопровождаются инфицированием протеза и, как правило, требуется удаление инфицированных тканей с частичным, либо полным удалением сосудистого графта [150].

Таким образом, “открытая” повторная восстановительная операция, представляющая значительные трудности, в силу развития фиброзных процессов в области оперативного вмешательства и сопровождающаяся большой травматичностью и риском развития жизнеугрожающих состояний, является операцией выбора при лечении аневризм бедренных анастомозов. Для лечения ложных аневризмы аортальной и подвздошной локализации могут быть использованы эндоваскулярные методы, классическая “открытая” операция, либо комбинированные гибридные методы.

1.4. Профилактика развития истинных аневризм шунтов и анастомотических ложных аневризм

Если первые упоминания о лечении сосудистых аневризм были обнаружены в папирусе Эберса и датируются примерно 2000 годом до нашей эры [42], то история профилактики развития аневризм после реконструктивных операций на магистральных артериях начинается с 50х годов 20 века. Хотя, как уже говорилось выше, впервые о дилатации сосудистого кондуита сообщил А. Carrel в 1907 году. Именно с середины 20 века активно начинают появляться работы по поиску способа профилактики расширения сосудистых протезов с использованием различных материалов [85]. Это связано с активным развитием сосудистой хирургии в указанный период времени и пониманием этиопатогенеза развития аневризм.

Базовая профилактика состоит в предупреждении развития этиологических факторов. Отказ от курения, коррекция артериального давления и гиперлипидемии являются обязательными мероприятиями для всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проблема инфицирования протезов на сегодняшний день решается путем достижения прогресса в производстве и профилактике инфекции, а несостоятельность швов и технические ошибки корректируются путем совершенствования хирургической техники [126]. К сожалению, повлиять на дегенеративную трансформацию стенки кондуита не представляется возможным иным способом, кроме как армированием дополнительной конструкцией.

Одним из первых способ профилактики дегенеративной трансформации стенки кондуита предложил Y. Sako. Работа выполнялась на собаках, которым протезировали грудную аорту аутовеной покрытой перикардом [127]. До этого времени экстравазальное армирование использовалось в качестве паллиативного лечения аневризм аорты. Так, например, в 1949 году известному физика Альберту Эйнштейну была выполнена операция армирования аневризмы брюшной аорты целлофаном [4]. Затем в мае 1953 года E. Pierce использовал поверхностную фасцию прямой мышцы живота для укрепления аутовены при ее трансплантации в

аортальную позицию у собак. Несмотря на проводимые меры профилактики, из 10 собак дилатация протеза наблюдалась у 5 животных, 2 собаки погибли [126].

Немного позже, в декабре 1953 года, L. L. Vargas и R. A. Deterling использовали нейлоновую плетеную сеть для армирования графтов кровеносных сосудов. Работа была выполнена на 34 собаках, разделенных на две группы. В течение 9 месяцев наблюдения у животных, которым армировали венозные графты перед протезированием грудной аорты не наблюдалось статистически значимой дилатации протезов, в то время как в группе контроля дилатация наблюдалась в 86% случаев. После экспериментальной части способ профилактики был успешно использован в клинике у двух пациентов [156].

J. Hammer с коллегами в 1954 году на 10 собаках провели серию экспериментов в ходе которых, укрепляли область анастомоза участками тонкого кишечника. Для этого выполняли клиновидную резекцию тонкой кишки с сохранением питающей ножки, затем продольно рассекали кишку и резецировали слизистую оболочку, полученным лоскутом окутывали область анастомоза брюшной аорты. В результате исследования область анастомоза оставалась состоятельной на протяжении 2х лет [80]. Позже авторы предоставили данные пятилетнего наблюдения, где по-прежнему сохранялась состоятельность анастомозов [81].

В 1955 году J. D. Mortensen с соавт. неудовлетворённые результатами предыдущих исследователей предложили свой способ профилактики дилатации. В эксперименте они укладывали вокруг аутовены губку из поливинилхлорида, обработанную в формалине. По результатам исследования дилатация наблюдалась в 14% [111].

С ростом популярности синтетических протезов в сосудистой хирургии стали реже использовать биологический материал для армирования сосудистых графтов и области анастомозов. Так, в 1963 году V. Parsonnet, A. Lari и I. Shan для предотвращения аневризматического расширения графтов предложили армировать кондуиты цилиндрическим каркасом, плетеным из волокон полиэтилена, полипропилена и тефлона [120]. В 1969 году K. S. Vaichwal для укрепления линии

швов укрывал область анастомоза тефлоновой манжетой [39]. Абсолютно аналогичной техникой пользовались и F. Robicsek с коллегами в своей работе 1971 года [79]. В этом же году W. Sapirstein для армирования анастомоза стал использовать манжету из дакрона, который по прочностным характеристикам превосходил тефлон [129]. Позже, в 1989 году, в СССР указанный способ стали использовать Покровский А.В. с коллегами [23].

Также, начиная с 1976 года Н. Dardik с соавторами в своих популярных работах по использованию в качестве сосудистого кондуита пупочной вены человека, обработанной глутаральдегидом, окутывали графты дакроновой сеткой, что полностью предотвращало образование аневризм [59–62]. В связи с удобством использования и повышенной прочностью в последующем ученые стали чаще использовать именно дакроновую сеть [90, 109, 148].

В 1984 году Н. Jakob с единомышленниками сообщили о новом способе укрепления области анастомозов с использованием фибринового клея. Исследование проводилось на 20 собаках, которым пересекали бедренную артерию и затем формировали анастомозы. После чего на область анастомозов наносили фибриновый клей [84]. Данный способ не нашел широкого применения в клинической практике в качестве метода профилактики анастомотических аневризм протезов кровеносных сосудов по причине противоречивых результатов исследований и случаев тромбоза области анастомоза [38].

Очередной способ предупреждения анастомотических псевдоаневризм предложили R. Courbier с коллегами в 1992 году. Авторы окутывали анастомозы области бедренной артерии при аорто-бифеморальном шунтировании свободным лоскутом большого сальника у 115 пациентов. В предоставленных результатах авторы сообщают о развитии анастомотических аневризм бедренной артерии лишь у 2х пациентов [57].

В 2003 году коллектив авторов, возглавляемый Ивченко О.А., предложил оригинальный способ профилактики анастомотических аневризм. Авторы использовали имплантат из пористого никелида титана в форме цилиндра с толщиной стенок 400–500 мкм. Имплантат устанавливался так, чтобы линия

анастомоза перекрывалась им на расстоянии не менее 5 мм, а приближенный к протезу сегмент аорты на 25 мм. После чего устройство фиксировалось с обеих сторон 2–3 швами. Данный способ был применён в клинике у 9 пациентов. В течение 3х летнего периода наблюдения развитие аневризм не отмечалось ни в одном случае [9].

В настоящее время, несмотря на развитие технологий и создание новых материалов, наибольшей популярностью пользуется метод окутывания шунтов или области анастомозов манжетой из дакрона. Например, в 2010 году японские исследователи во главе с Т. Totsugawa доложили свой 20-летний опыт использования дакроновой манжеты для армирования области анастомоза. Авторы сообщают о полном отсутствии развития анастомотических аневризм [151]. При всех плюсах данного метода следует помнить о воспалительном ответе организма на синтетический материал с образованием грубой соединительной ткани, повышающей ригидность стенки кондуита, индуцирующей гиперплазию интимы, что может стать причиной тромбоза сосудистых протезов [31, 67, 154, 159].

Стоит отметить, что за более чем полувековую историю поиска способов профилактики истинных аневризм сосудистых протезов и ложных анастомотических аневризм у пациентов после реконструктивных операций на магистральных артериях до сих пор не разработаны единые рекомендации по предотвращению данных осложнений. К сожалению, по этой причине хирурги при определении показаний к проведению профилактических мероприятий и выборе способа профилактики больше опираются на собственный опыт или на устоявшиеся традиции отдельных центров, нежели на общепризнанные научные данные.

1.5. Имплантаты с памятью формы и их применение в медицине

Известны более 20 видов сплавов с эффектом памяти формы. Наиболее изученным из них считается сверхэластичный сплав никелида титана, также называемый нитинол. Впервые нитинол был получен в 60х годах двадцатого века

в Naval Ordnance Laboratory (США), где и было обнаружено свойство эффекта памяти формы этого сплава. Указанное свойство делает материал превосходным для использования в создании медицинских имплантатов, поскольку сплав сохраняет в себе все преимущества металлических материалов и в то же время обладает механическим поведением того же типа, что и живые ткани.

В середине 70-х годов в Сибирском физико-техническом институте им. В.Д. Кузнецова г. Томск начались активные исследования возможности использования в медицине материалов с памятью формы. Суть эффекта памяти формы заключается в том, что если имплантату, изготовленному из сплава с памятью формы в нагретом высокотемпературном состоянии, придать определенную геометрическую форму, а затем охладить до низкотемпературного состояния и как угодно деформировать в пределах 10–12%, то при повторном нагреве до высокотемпературного состояния сплав восстановит свою первоначальную форму. Уже к концу 70-х годов в США, Германии, СССР и Японии стали появляться сообщения об экспериментальном и клиническом использовании материалов с памятью формы. Высокие антикоррозивные свойства, прочность и пластичность позволили создавать принципиально новые конструкции. После получения впечатляющих результатов при апробации имплантатов в экспериментах, конструкции стали использовать в клинической практике.

В России серийное производство имплантатов из никелида титана с памятью формы началось в 80-х годах, в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы СФТИ при ТГУ под руководством д.т.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ Гюнтера В.Э.

1.5.1. Применение сплавов из никелида титана в сосудистой хирургии

Впервые никелид титана в сосудистой хирургии применил M.Simon с коллегами в 1977 году [138]. Авторы предложили использовать кава-фильтр из нитинола для предотвращения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Устройство вводили с помощью

катетера в сжатом состоянии, что поддерживалось с помощью ирригации конструкции охлаждённым физиологическим раствором. Затем в нижней полой вене охлаждение прекращалось и кава-фильтр расправляясь плотно фиксировался к стенке. Никелид титана, как материал для создания кава-фильтров, активно используется и по сей день [78, 124, 141, 142].

Помимо кава-фильтров никелид титана применяется для создания окклюдеров межпредсердной и межжелудочковой перегородки [53, 162, 166]. Устройства представляют из себя самораскрывающиеся двухдисковые конструкции с коротким междисковым перешейком. Для ускорения процесса эмболизации, как правило, в своей конструкции окклюдеры содержат синтетическую ткань, например, полиэстер. По сравнению с классической «открытой» коррекцией дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки использование эндоваскулярной окклюзии ассоциировано с меньшим количеством осложнений, длительностью процедуры и меньшей длительностью пребывания в стационаре [128, 164, 165].

Также, нитинол применяется для производства окклюдеров ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском развития ишемического инсульта, которым противопоказана антикоагулянтная терапия [33, 146]. Конструкция, аналогичная кава-фильтру эндоваскулярно устанавливается в ушко левого предсердия, где формируется до 90% всех тромбов у пациентов с мерцательной аритмией, вследствие чего происходит окклюзия основного источника тромбообразования [46].

Объёмные самораскрывающиеся конструкции из никелида титана с памятью формы нашли свое применение и в окклюзионном лечении аневризм сосудов головного мозга [70]. Устройства представляют из себя плетеные из нитиноловой сети шарообразные окклюдеры, имплантирующиеся в полость аневризмы, и бывают двух видов. Woven Endo-Bridge, произведённая компанией Sequent Medical (California, США) и Luna, чьим производством занимается известная компания Covidien Vascular Therapies (California, США). Экспериментальные и клинические исследования показали обнадеживающие результаты [68, 92, 95, 152]. Считается,

что данные устройства идеально подходят для лечения аневризм, возникших в области бифуркаций артерий головного мозга [70].

На сегодняшний день никелид титана является одним из основных материалов, используемых для создания интравазальных стентов. Первое применение никелид-титановых эндоваскулярных стентов было произведено в 1983 году двумя независимыми коллективами исследователей, возглавляемыми А. Cragg и С. Dotter. [58, 69]. Для доставки конструкции к месту имплантации авторы использовали технику, предложенную M.Simon в 1977 году. Устройство вводили в сжатом состоянии с помощью катетера, обрабатывая стент охлаждённым физиологическим раствором. Стенты имплантировали в аорту собак, где протез расправлялся, приобретая свою изначальную форму. К сожалению, на тот момент данные исследования не вышли за рамки эксперимента в силу отсутствия апробированной техники установки стентов. [16].

В России данное направление получило активное развитие под руководством И.Х. Рабкина [2]. В 1984 году результатами исследований И.Х. Рабкина и соавт. стала первая в мире имплантация нитинолового стента в левую наружную подвздошную артерию больному 56 лет с ишемией конечностей IV степени. По мнению самого И.Х. Рабкина, именно с этого момента рентгенохирургия возникла как самостоятельная специальность. В настоящее время применение современных стентов с лекарственным покрытием позволяет значительно снизить риск послеоперационных осложнений [89].

Помимо эндоваскулярных конструкций, нитинол применяется для создания экстравазальных устройств. Например, в 1995г. на кафедре факультетской хирургии СибГМУ совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск), под руководством Ивченко О.А., был разработан и внедрен в практику метод экстравазальной коррекции клапанной недостаточности вен нижних конечностей с использованием имплантата в виде меандровой спирали из сверхэластичного никелида титана с памятью формы [8]. Фиксируя спираль на сосуд, конструкция обеспечивала сужение вены на 25%, корригируя

несостоятельность клапана. Метод до сих пор периодически применяется в клинической практике [10].

Также, Ивченко А.О. с коллегами в 2001 году разработали и внедрили в клиническую практику оригинальную клипсу из никелида титана для экстравазальной каво-илиопликациии, применяемую с целью профилактики тромбоэмболии легочной артерии при эмболоопасных формах флеботромбоза. Моделирование и создание клипсы проводилось на базе НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск). По результатам авторов метод позволяет снизить гемодинамическое сопротивление кровотоку, повысить задерживающую способность образованного стеноза для эмболов, а в отдаленном периоде, благодаря применяемому материалу, предотвратить формирование грубой рубцовой ткани вокруг имплантата [6].

Последние несколько лет активно изучается ингибирующее влияние экстравазального армирования на гиперплазию интимы венозных графтов. В теории, наружное стентирование снижает напряжение сосудистой стенки, уменьшает растяжение эндотелиальных клеток и выступает в качестве защитного наружного слоя [65]. Серия экспериментальных исследований с использованием нитиноловых сетчатых имплантатов подтверждает данную теорию [167–169]. Выше указанные эффекты возможны за счет эластического изменения формы никелид-титанового имплантата и способности сохранения соответствующей конфигурации устройства. В результате, компанией Kips Bay Medical (Minneapolis, США) был разработан коммерческий нитиноловый сетчатый имплантат eSVS (external Saphenous Vein Support) для армирования венозных кондуитов при операции аортокоронарного шунтирования [73]. На данный момент идёт набор пациентов для проведения клинического исследования эффективности данного устройства [139].

Резюме

В настоящем обзоре проведен анализ мировой литературы, касающийся вопросов эпидемиологии истинных протезных и ложных анастомотических аневризм, приведены сведения об этиологии, особенностях развития и последствиях аневризм у пациентов после реконструктивных операций на магистральных артериях. Представлены различные аспекты оперативного лечения и профилактики развития вышеуказанных осложнений.

Метод экстравазального армирования прошел путь от способа паллиативного лечения аневризм до способа профилактики аневризматических изменений сосудистых графтов. Также, обнадеживает выявление ингибирующего влияния наружного армирования на гиперплазию интимы венозных графтов. Однако, используемые с этой целью синтетические материалы обладают рядом недостатков. Учитывая, что в последние годы в медицине активно используется биосовместимый никелид титана с эффектом памяти формы, появились возможности создания принципиально новых конструкций, лишенных недостатков синтетических материалов. При исследовании доступных источников удалось выявить очень мало данных по экстравазальному армированию сосудистых протезов с целью профилактики развития аневризм в послеоперационном периоде, при этом работ по укреплению ксенографтов конструкцией из никелида титана нет совсем. Таким образом, весьма актуальной является разработка способа профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов, путем экстравазального армирования конструкцией из никелида титана с памятью формы, которая позволит улучшить результаты хирургического лечения и повысит качество жизни пациентов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы является разработка в эксперименте и проведение клинической апробации нового способа профилактики развития аневризм ксенопротезов у пациентов, перенесших реконструктивные операции на магистральных артериях, путем использования сетчатого каркаса из никелида титана с памятью формы. Для решения указанной цели были проведены экспериментальное и клиническое исследования.

2.1. Создание конструкции из никелида титана для экстравазального армирования протезов кровеносных сосудов

В качестве имплантатов использовались цилиндрические устройства машинного плетения на основе тонких нитей сверхэластичного никелида титана марки ТН-10 (состав сплава, атомный процент: никель 50,0–51,5; титан баланс; железо 0,5; молибден 0,5–1,5; кобальт 0,2–0,3; медь 0,1–0,2; алюминий 0,05–0,1) [25] 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. 1.1).

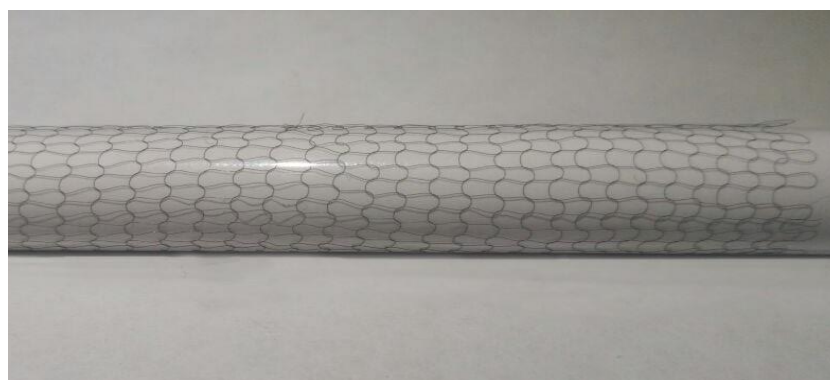


Рисунок 1.1 – Устройство из никелида титана марки ТН-10 машинного плетения с толщиной нити 40 мкм и внутренним диаметром 1,0 см

Применяемая конструкция из никелида титана стерилизовалась в сухожаровой камере, помещалась для хранения в раствор 96% спирта и изымалась из раствора перед операцией для выпаривания паров спирта.

2.2. Сосудистые протезы используемые в исследовании

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. 1.2).



Рисунок 1.2 – Вид нативного ксенопротеза «КемАнгиопротез»

2.3. Общая характеристика экспериментального исследования

Экспериментальная часть работы была выполнена на базе лаборатории биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий лабораторией – к.б.н., доцент Иванов В.В.) после одобрения локальным этическим

комитетом. Содержание, питание, уход за животными и проведение эксперимента осуществлялось в соответствии с требованиями:

- 1) приказа «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» № 755 от 12.08.1977 года [20];
- 2) приказа «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» № 199н от 01.04.2016 года [22];
- 3) международных принципов Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2013 года) [29];
- 4) принципов гуманности, изложенных в директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях [3];

В качестве подопытных животных было выбрано 12 кроликов обоего пола породы Советская шиншилла, весом от 2,0 до 4,0 кг. Кроликов содержали в условиях экспериментально-биологического вивария в железных клетках. Животные получали стандартный гранулированный корм и фильтрованную водопроводную воду. Кроликов вводили в эксперимент через 14 дней адаптации.

Животные были распределены на 2 группы. Кроликам основной группы (n=6) выполнялась операция протезирования брюшной аорты с использованием сосудистых ксенографтов укрепленных имплантатом из нитинола. Животным контрольной группы (n=6) выполнялась операция протезирования брюшной аорты с использованием неизмененного ксенопротеза. Оперативные вмешательства выполнялись в условиях экспериментальной операционной лаборатории биологических моделей СибГМУ под общей анестезией. После катетеризации маргинальной ушной вены, кроликам в качестве вводного наркоза вводили 4,0–8,0 мг/кг 1% раствора Пропофола, для поддержания анестезии раствор вводили внутривенно в дозе 1,2–1,3 мг/кг/мин. В предоперационном периоде с профилактической целью однократно выполнялась подкожная инъекция Цефалексина 20 мг/кг. В это же время ксенопротез фрагментировался на кондуиты

длинной 3–5 см, которые, согласно инструкции, отмывались от консерванта в 500 мл стерильного физиологического раствора, смена физиологического раствора проводилась трижды. После достижения достаточной глубины наркоза, кроликов фиксировали в положении лежа на спине. Шерсть удалялась с помощью крема для депиляции Вельвет (Тимекс, Россия) путем экспозиции крема на брюшной стенке в течение 1–4 минут с последующим его удалением. Операционное поле обрабатывалось спиртовым раствором Хлоргексидина 0,5% трижды, область обкладывалась стерильными одноразовыми простынями. Выполнялась срединная лапаротомия, одновременно рассекали кожу и подкожно-жировую клетчатку, после смены скальпеля производилось вскрытие апоневроза и брюшины. В рану выводили петли тонкой и толстой кишки для осуществления доступа к брюшной аорте. После мобилизации аорты и наложения сосудистых зажимов, участок брюшной аорты резецировали. Следующие манипуляции различаются среди группы контроля и основной экспериментальной группы. В основной группе проводили экстравазальное укрепление ксенопротеза устройством из никелида титана длиной не менее 5 см (рис. 1.3а), затем путем продольного растягивания формировался необходимый диаметр конструкции до контакта имплантата со стенкой биопротеза, излишки устройства иссекались (рис. 1.3б).

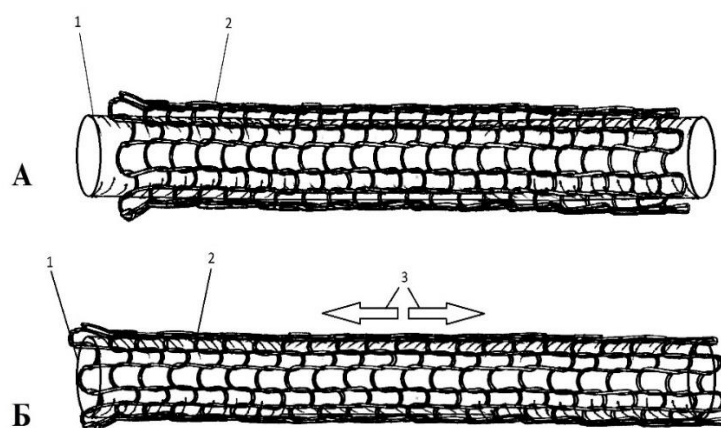


Рисунок 1.3 – Схема установки конструкции из нитинола на ксенопротез:

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

В контрольной группе использовался стандартный ксенопротез без укрепления конструкцией из нитинола. Последующие действия одинаковые в обеих группах. Выполнялось наложение проксимального и дистального анастомозов конец-в-конец армированным ксенопротезом в основной группе и нативным протезом в контрольной группе не рассасывающимся монофиламентным шовным материалом Prolene №5-0 (Ethicon, США) на атравматической игле. Кровоостанавливающие зажимы убирались с магистральных артерий, восстанавливался кровоток, область анастомозов оценивалась на состоятельность (рис. 1.4).



Рисунок 1.4 – Участок протезированной аорты армированным ксенопротезом

После достижения гемостаза, весь комплекс хирургических манипуляций заканчивался послойным ушиванием брюшной раны и наложением непрерывных внутрикожных швов полигликолидной нитью Vicryl №3-0 (Ethicon, США). Кожные раны укрывались самофиксирующими повязками Hartmann Cosmopor E (Hartmann, Германия). С целью послеоперационного обезболивания выполнялась подкожная инъекция 0,5 мг/кг раствора Мелоксикама 10мг/мл. Сразу после операции кроликов помещали в отдельные клетки, питание и питье возобновляли в первые сутки после операции. В последующем выполнялось обезболивание один раз в день, на

протяжении трех дней подкожной инъекцией 0,3 мг/кг раствора Мелоксикама 10мг/мл.

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. Дизайн экспериментального исследования представлен в таблице 2.1

Таблица 2.1 – Дизайн экспериментального исследования

Группа	Количество (n, %)	Вид вмешательства	Вывод из эксперимента (дни)		
			7	30	90
Основная группа	6 (50%)	Операция протезирования брюшной аорты с использованием ксенопротеза армированного конструкцией из никелида титана	2 (16,6%)	2 (16,6%)	2 (16,6%)
Контрольная группа	6 (50%)	Операция протезирования брюшной аорты с использованием ксенопротеза без укрепления конструкцией из никелида титана	2 (16,6%)	2 (16,6%)	2 (16,6%)
Всего	12 (100%)		4 (33,3%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)

2.3.1. Морфологические методы исследования

Морфологическое исследование проводилось в отделении общей патологии №1 ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро» Минздрава России исполняющим обязанности заведующего отделением врачом-патологоанатомом Милешиным В. Г. Объектом морфологического изучения являлись ксенопротезы. После выведения животных из эксперимента и забора протезов с фрагментами окружающих тканей, препараты фиксировали 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 сделаны на ротационном микротоме с окрашиванием гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Снимки сделаны с помощью цифровой камеры AxioCam ERc 5s (Carl Zeiss Inc., Германия) на микроскопе Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Inc., Германия) при увеличении x 50, x 100, x 200. Особое внимание было уделено выявлению признаков воспаления. Утилизацию биологического материала осуществляли согласно действующим приказам и нормам.

2.4. Общая характеристика клинического исследования

Клиническое исследование проводилось после одобрения локальным этическим комитетом с декабря 2015 года по февраль 2018 года в отделении сосудистой хирургии ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (заведующий отделением врач высшей категории Савельев И.О.), являющейся клинической базой кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой д.м.н Ивченко А.О.). Исследование выполнялось в соответствии с принципами доказательной медицины и надлежащей клинической практики, а также в соответствии с требованиями:

1. Конституции РФ (ред. от 21.07.2014) [15];
2. Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ (ред. от 07.03.2018) [21];

3. Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (редакция 2013 года) [29];
4. Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины (4 апреля 1997 г.) [14].

Дизайн исследования представлял одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование. Критерии включения и исключения из исследования представлены в таблице 2.2

Таблица 2.2 – Характеристика критериев включения и исключения из исследования

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

Первичной конечной точкой являлось 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. Расчет выборки производился исходя из гипотезы, что экстравазальное армирование протезов кровеносных сосудов в основной группе подразумевает отсутствие возможности образования аневризм. Учитывая, что по различным данным частота развития аневризм ксенопротезов составляет от 1,9 до

36,6% в послеоперационном периоде, было принято решение рассчитывать объем выборки основываясь на 19% вероятности аневризмобразования в контрольной группе. Таким образом, при ошибке первого рода равной 0,05 и при мощности исследования равной 80%, для демонстрации 19% разницы потребуется 72 человека, по 36 человек в каждой группе. Формула и процесс расчета объема выборки представлен в приложении А.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, в котором были указаны ход операции, возможные осложнения предлагаемой операции и альтернативные способы лечения. В последующем проводилась процедура рандомизации (1:1) методом генерации случайных чисел, по результатам которой пациентов распределяли в исследуемую группу, либо в группу контроля. Пациентам группы контроля выполнялась классическая операция бедренно-подколенного шунтирования ксенопротезом «КемАнгиопротез» модели КАР400. В исследуемой группе выполнялась операция бедренно-подколенного шунтирования с использованием ксенопротеза, армированного цилиндрической конструкцией из никелида титана марки ТН-10 машинного плетения, с толщиной нити 40 мкм и внутренним диаметром 1,0 см (рис. 1.6).

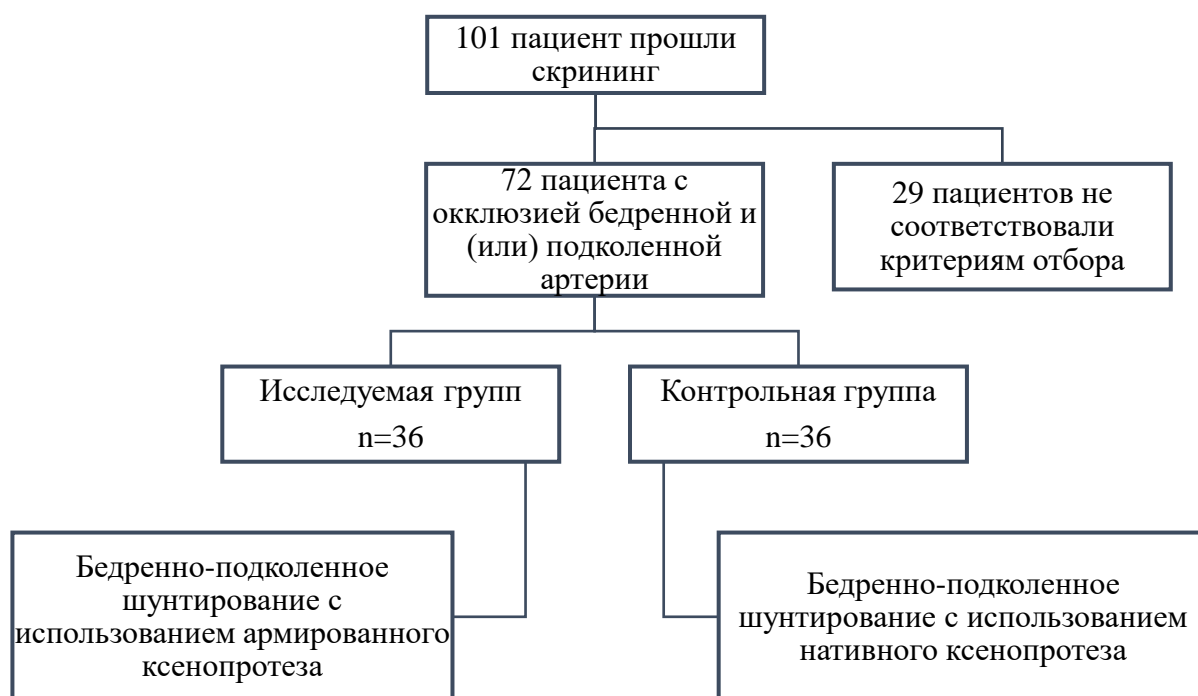


Рисунок 1.6. – Дизайн клинического исследования

2.4.1. Методы обследования пациентов в предоперационном периоде

Пациенты были госпитализированы в плановом порядке с целью проведения оперативного вмешательства, при поступлении проводилась первичная консультация и физикальное обследование. Также, у всех пациентов измерялись антропометрические показатели (рост в сантиметрах, вес в килограммах), расчет индекса массы тела выполнялся по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

Интерпретация результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [161] (приложении Б).

Выполнялся стандартный комплекс лабораторно-диагностических процедур: общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, серологическое исследование крови на сифилис, анализ крови на ВИЧ 1 и 2, гепатиты В и С, определялась группа крови и резус-фактор, выполнялась электрокардиограмма, рентгенография органов грудной клетки и спиральная компьютерная томография с контрастированием аорты и артерий нижних конечностей. Спиральная компьютерная томография проводилась на мультисрезовом компьютерном томографе «Aquilion 64» (Toshiba, Япония) на базе отделения рентгеновской компьютерной томографии ОГАУЗ «ТОКБ» (заведующий отделением врач высшей категории Лоскутов А.П.) (рис. 1.7). Диагноз основного заболевания формулировался согласно классификации А.В. Покровского (приложение В).



Рисунок 1.7 – Спиральный компьютерный томограф «Aquilion 64» (Япония)

2.4.2. Описание хирургического вмешательства

В предоперационном периоде пациенты принимали душ с использованием антибактериального мыла, операционное поле выбривалось. Хирургическое вмешательство проводилась в операционном блоке ОГАУЗ «ТОКБ» под спинальной анестезией препаратом Маркаин Спинал Хеви 0,5% в дозировке рекомендуемой официальной инструкцией 2–4 мл. Также, перед вмешательством, с целью профилактики, пациентам вводили антибиотик широкого спектра действия Цефтазидим 1,0 г внутривенно. Во время выполнения анестезии, операционная сестра отмывала ксенопротезы в физиологическом растворе согласно инструкции. Пациенты укладывались на спину с согнутой под 100–110 градусов в коленном суставе оперируемой нижней конечностью и ротированным кнаружи бедром. Подвздошная область, паховая область и нижняя конечность до уровня нижней трети голени обрабатывалась 10% раствором Повидон-йода трижды. При наличии в анамнезе у пациентов аллергической реакции на йодосодержащие препараты, обработка выполнялась спиртовым раствором Хлоргексидина 0,5%. Область вмешательства ограничивалась многоразовыми тканевыми стерильными простынями. Операции начинались с рассечения кожи в паховой области и по

внутренней поверхности нижней трети бедра. Выделялась поверхностная бедренная артерия и подколенная артерия после ее выхода из канала Гюнтера. Оценивалось состояние стенки артерий. Одновременно выделялись общая и глубокая бедренные артерии. Поверхностная бедренная артерия пережималась сосудистыми зажимами, производилась артериотомия с формированием окна в подколенной артерии. В контрольной группе в качестве шунта применялся стандартный ксенопротез модели КАР400, в исследуемой группе использовался армированный ксенопротез (рис. 1.7).



Рисунок 1.7 – Ксенопротез армированный устройством из никелида титана

Конструкция из никелида титана устанавливалась снаружи протеза, затем путем продольного растягивания формировался необходимый диаметр конструкции до контакта имплантата со стенкой биопротеза, излишки иссекались. Формировался дистальный анастомоз по типу конец-в-бок между протезом и подколенной артерией нитью Prolene №5-0 (рис. 1.8). После проверки герметичности анастомоза, шунт проводился субфасциально в паховую рану, где формировался проксимальный анастомоз, между общей бедренной артерией и шунтом нитью Prolene №5-0 (рис. 1.9).

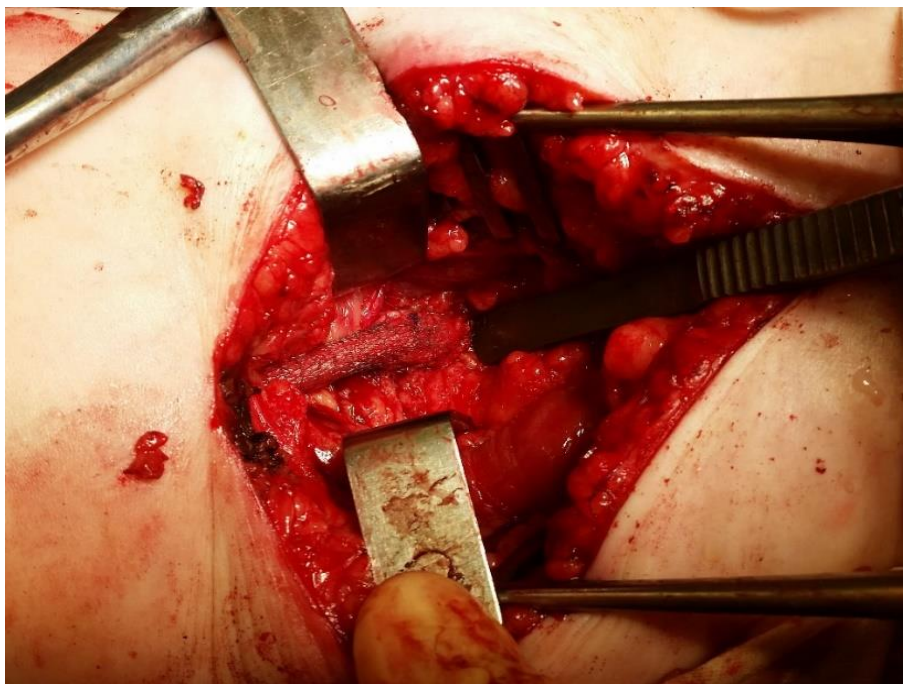


Рисунок 1.8 – Сформированный дистальный анастомоз с использованием армированного ксенопротеза

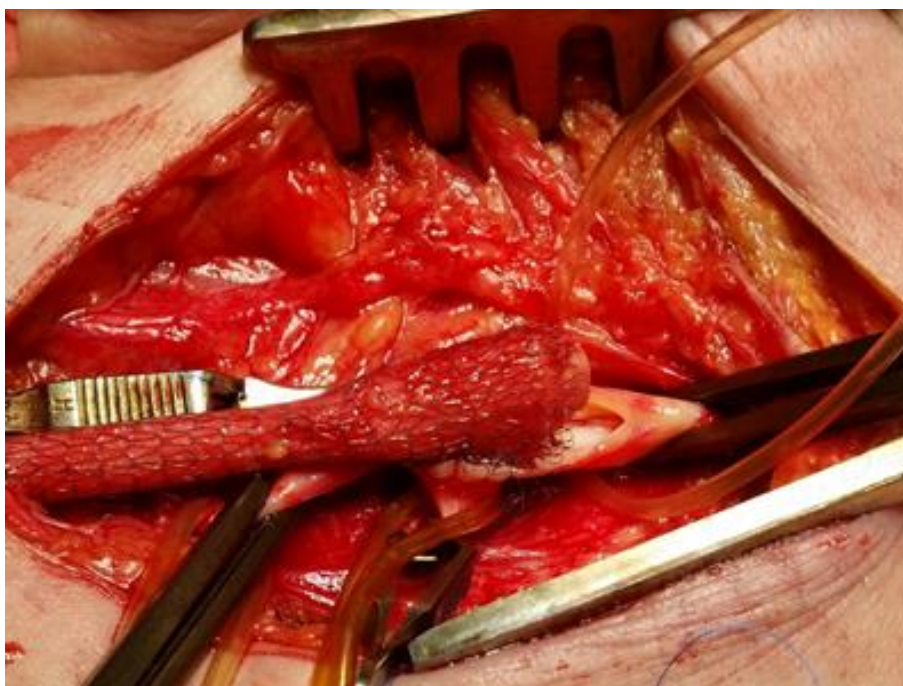


Рисунок 1.9 – Формирование проксимального анастомоза с использованием армированного ксенопротеза

После снятия зажимов оценивается пульсация дистальнее реконструкции и герметичность швов (рис. 1.10).

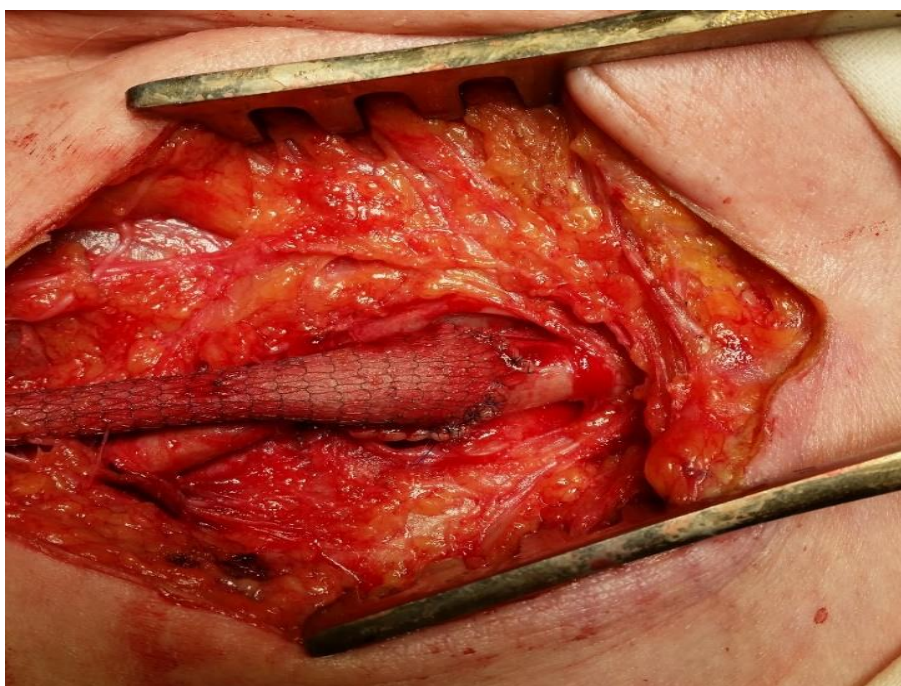


Рисунок 1.10 – Сформированный проксимальный анастомоз

При достижении гемостаза операция заканчивается послойным ушиванием операционных ран. Раны укрываются асептической повязкой.

2.4.3. Ведение пациентов в послеоперационном периоде

Больные после операции находились под наблюдением в отделении анестезиологии-реанимации «ТОКБ» (заведующий отделением врач высшей категории Козыренко С. В.) в течение 0–2 суток, затем при стабилизации состояния переводились в отделение сосудистой хирургии. При отсутствии противопоказаний пациенты получали антикоагулянтную, антиагрегантную, анальгетическую, противовоспалительную и инфузионную терапию. Пациенты выписывались из отделения в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга поликлиники по месту жительства. 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.

2.4.4. Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей в послеоперационном периоде

Всем пациентам на 7 сутки после операции выполнялось ультразвуковое исследование на базе отделения ультразвуковой диагностики ОГАУЗ «ТОКБ» (заведующий отделением Зинченко С.Н.) врачом ультразвуковой диагностики к.м.н. Соловцовой И.Н. на аппарате «Xario SSA-660A» (Toshiba, Япония). Последующие исследования проводились лично автором в условиях клиники «Мед-Арт» на аппарате «SonoScape SSI-8000» (SonoScape, Китай), либо Соловцовой И.Н на базе ОГАУЗ «ТОКБ» (рис. 1.11).



Рисунок 1.11 – Ультразвуковой аппарат «SonoScape SSI-8000» (Китай)

Использовались линейные датчики с частотой 5–12 МГц или конвексные датчики с частотой 2–5 МГц. В режиме триплексного сканирования (В-режим, цветное картирование и импульсно-волновая доплерография) оценивался характер кровотока артерий нижних конечностей и сосудистых протезов, пиковая систолическая скорость кровотока (V_p) в области средней трети шунтов, диаметр сосудистых кондуитов и наличие тромботических масс.

2.4.5. Методы статистической обработки данных

В исследовании использовалась реляционная база данных сформированная в Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). В базе отмечались антропометрические и демографические показатели, данные анамнеза, физикального и лабораторно-инструментальных исследований. Также записывался регистрационный номер пациента и в какую группу он был включен (исследуемая группа или группа контроля). Фиксировались первичные и вторичные конечные точки. Статистическая обработка информации и генерация случайных чисел для рандомизации проводилась на персональном компьютере с помощью программного пакета SPSS Statistics 23,0 (IBM, США) для операционной системы Microsoft Windows (Microsoft, США). 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 перцентилей (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.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

С целью определения исходного состояния, помимо имплантированных протезов, проводилось гистологическое исследование ксенографта, который не подвергался имплантации. Как было сказано выше, ксенопротезы «КемАнгиопротез» представляют из себя коллагеновые бесклеточные каркасы артерий, что и продемонстрировано на рисунке 3.1.

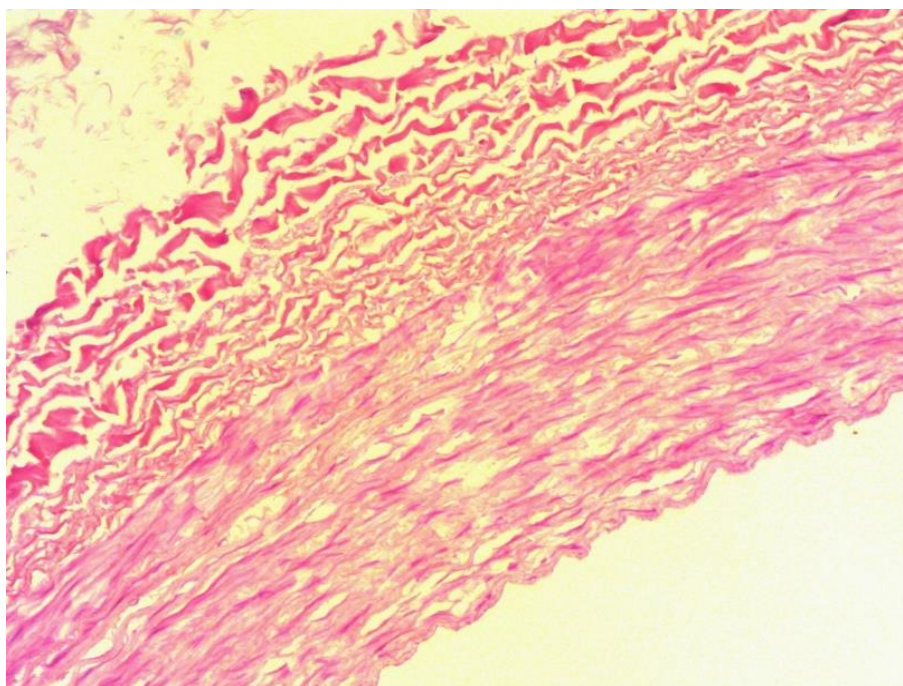


Рисунок 3.1 – Нативный ксенопротез до имплантации. Клеточный компонент отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x50

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 (рис. 3.2). 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.

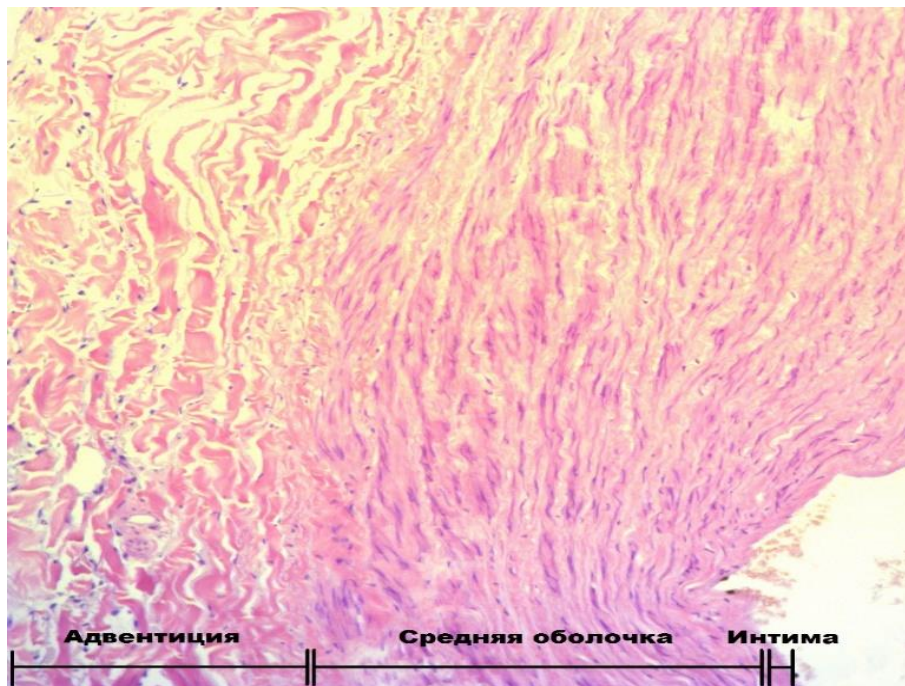


Рисунок 3.2. – Нативный ксенопротез на 7 день после имплантации. Определяется умеренное появление лимфоцитов, эозинофильных лейкоцитов, плазматических клеток и фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

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 (рис. 3.3).

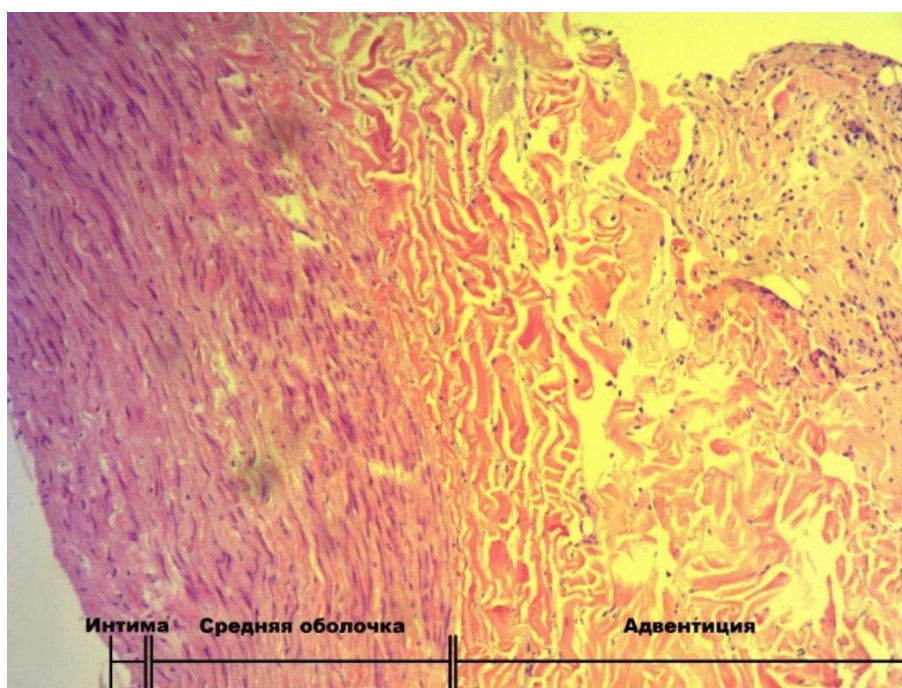


Рисунок 3.3 – Армированный ксенопротез на 7 день после имплантации. Определяется умеренное появление лимфоцитов, эозинофильных лейкоцитов, плазматических клеток и фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение x100

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» (рис. 3.4). В области диффузно-очаговой инфильтрации лимфоцитами и очаговой инфильтрации эозинофильными лейкоцитами определялись участки бесклеточного некроза (рис. 3.5).

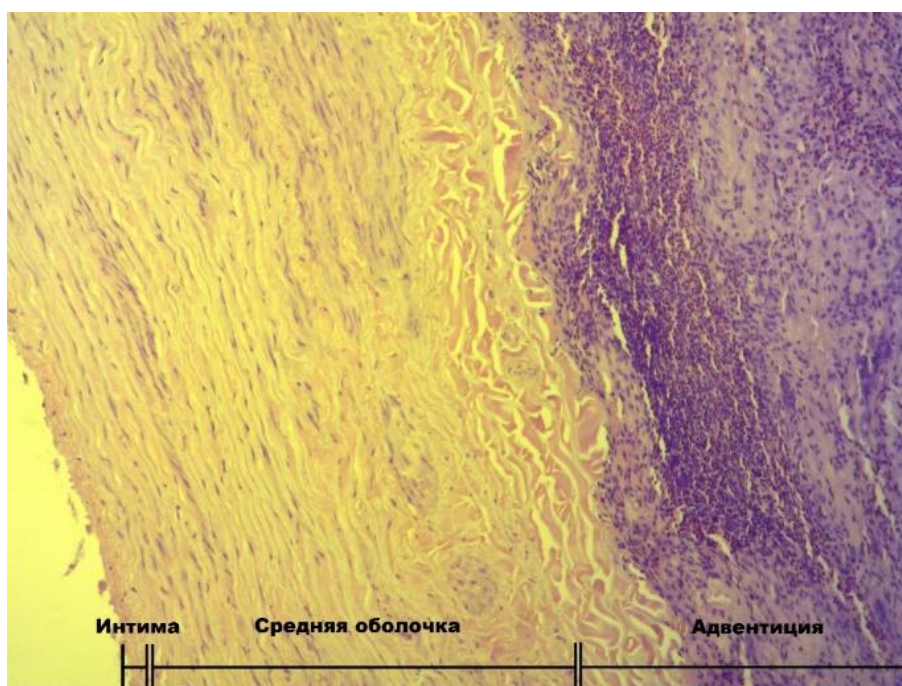


Рисунок 3.4 – Нативный ксенопротез на 30 день после имплантации. Обращает на себя внимание выраженная воспалительная реакция. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

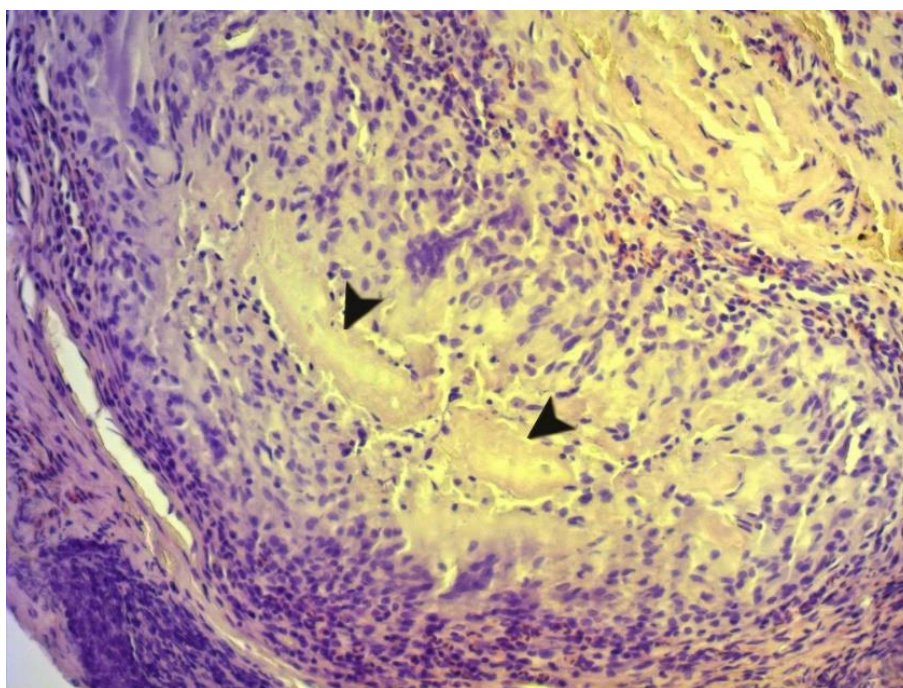


Рисунок 3.5 – Нативный ксенопротез на 30 день после имплантации. Черными стрелками указаны участки бесклеточного некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

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 (рис. 3.6).

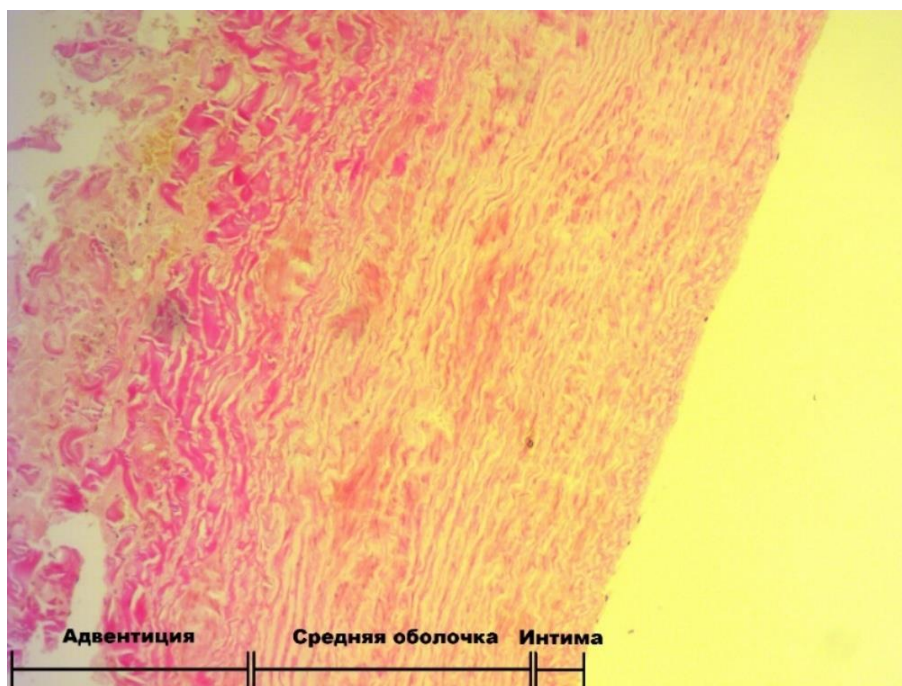


Рисунок 3.6 – Армированный ксенопротез на 30 день после имплантации.

Определяется наличие отека и разволокнения коллагеновых волокон в адвентиции. Окраска по Ван Гизону. Увеличение x100

В адвентиции и на месте прилегающих мягких тканей выявлено выраженное циркулярное сливное гистиоцитарно-эпителиоидноклеточное гранулематозное воспаление с наличием многоядерных гигантских клеток типа «инородных тел» (рис. 3.7). 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 (рис. 3.8).

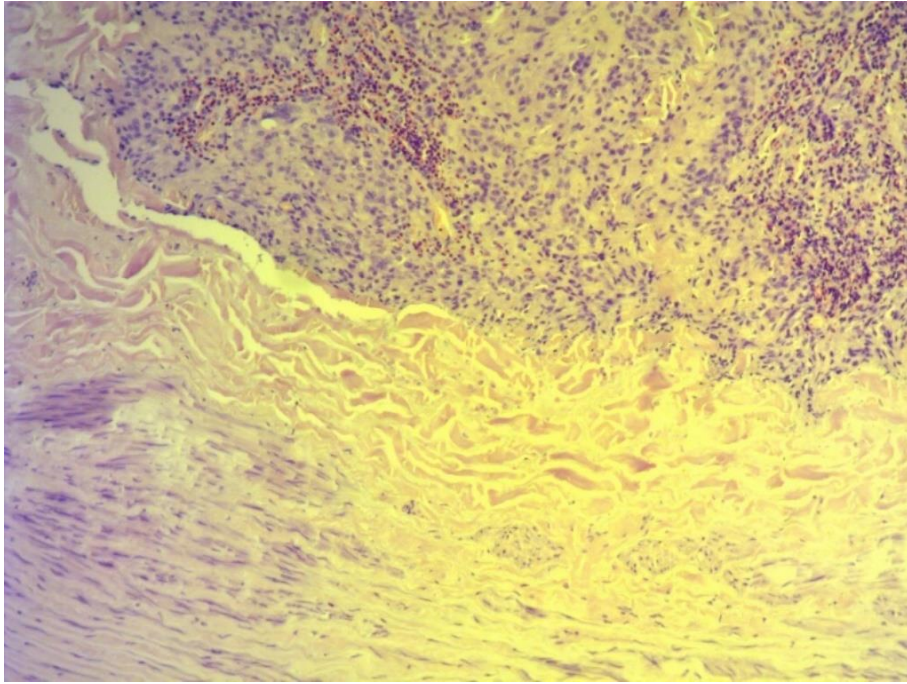


Рисунок 3.7 – Армированный ксенопротез на 30 день после имплантации. Выраженная воспалительная реакция. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

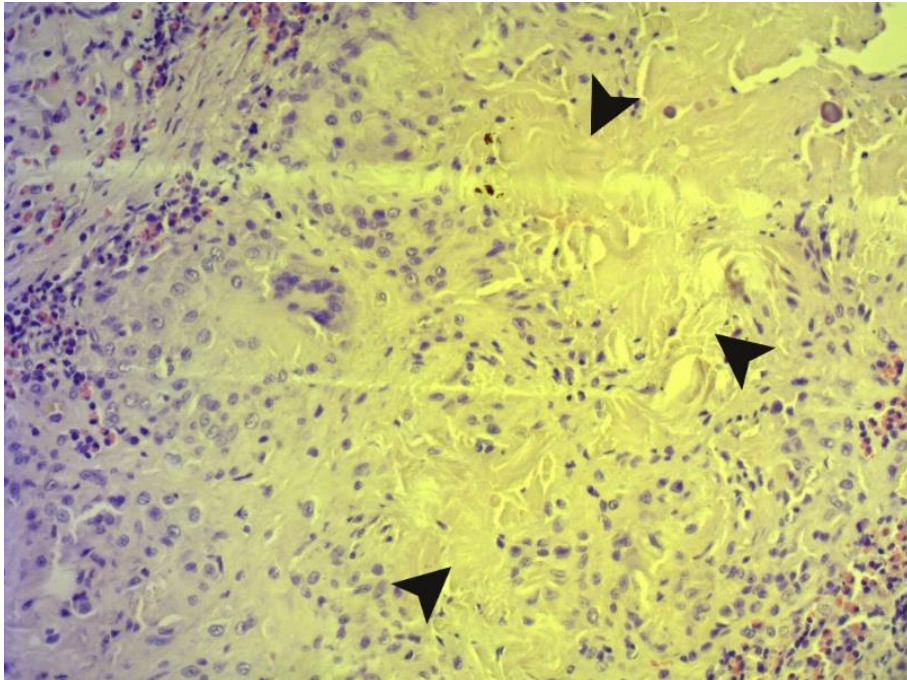


Рисунок 3.8 – Армированный ксенопротез на 30 день после имплантации. Черными стрелками указаны участки бесклеточного некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

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 (рис. 3.9). Следует отметить, что при гистологическом исследовании ксенопротеза через 3 месяца имплантации, отсутствовали признаки воспалительной инфильтрации (рис. 3.10).

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 (рис. 3.11). Примечательно, что аналогично неукреплённому протезу, через 3 месяца имплантации армированного графта, воспалительная инфильтрация отсутствовала (рис. 3.12).

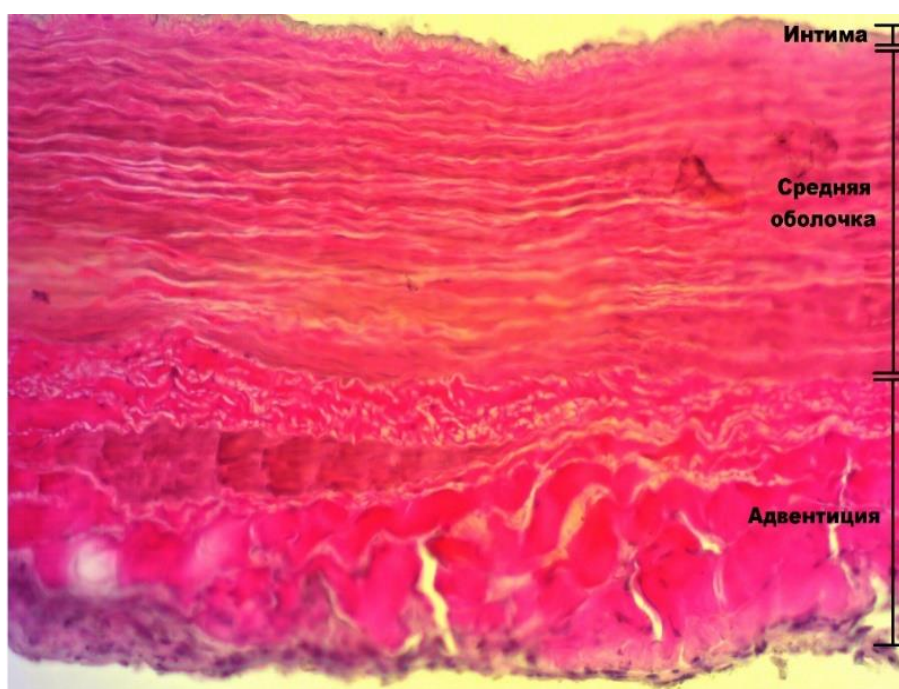


Рисунок 3.9 – Нативный ксенопротез на 90 день после имплантации. Во всех слоях отмечается отложение коллагеновых волокон. Окраска по Ван Гизону.

Увеличение x200

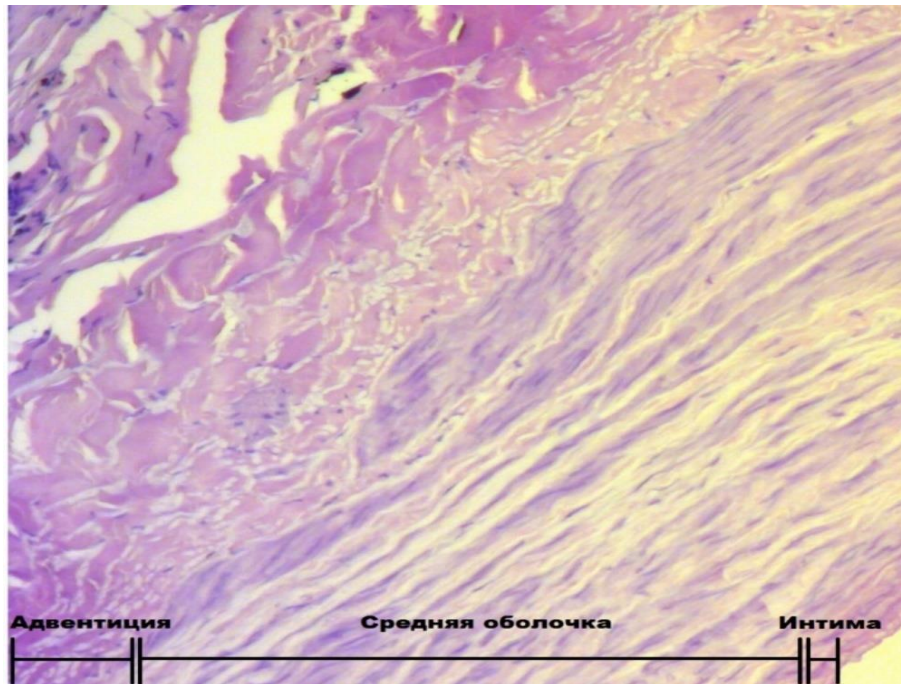


Рисунок 3.10 – Нативный ксенопротез на 90 день после имплантации.
Воспалительная реакция отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином.
Увеличение x100

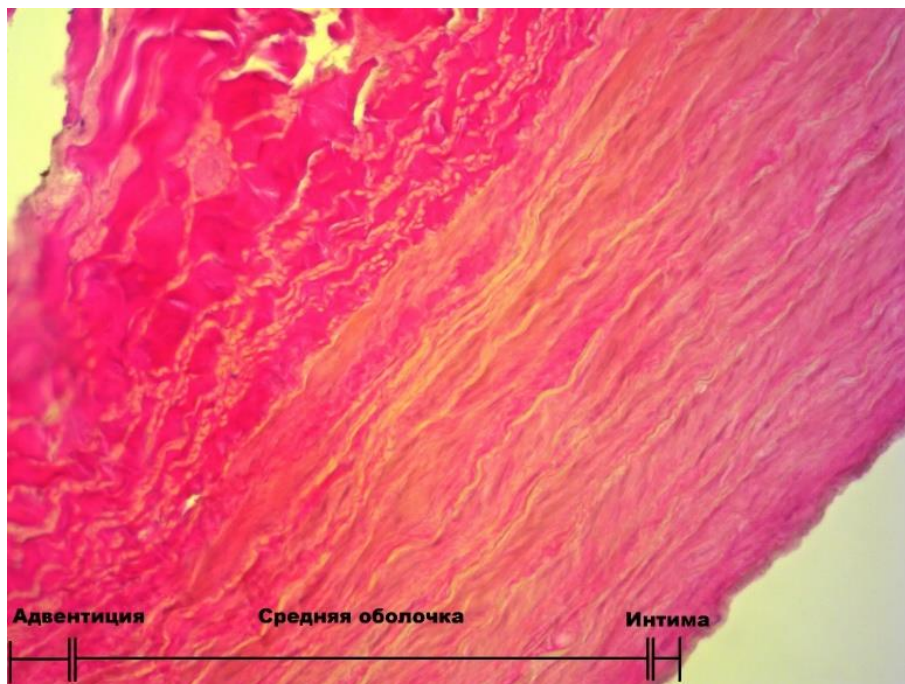


Рисунок 3.11 – Армированный ксенопротез на 90 день после имплантации.
Гомогенное отложение коллагеновых волокон во всех слоях. Окраска по Ван
Гизону. Увеличение x200

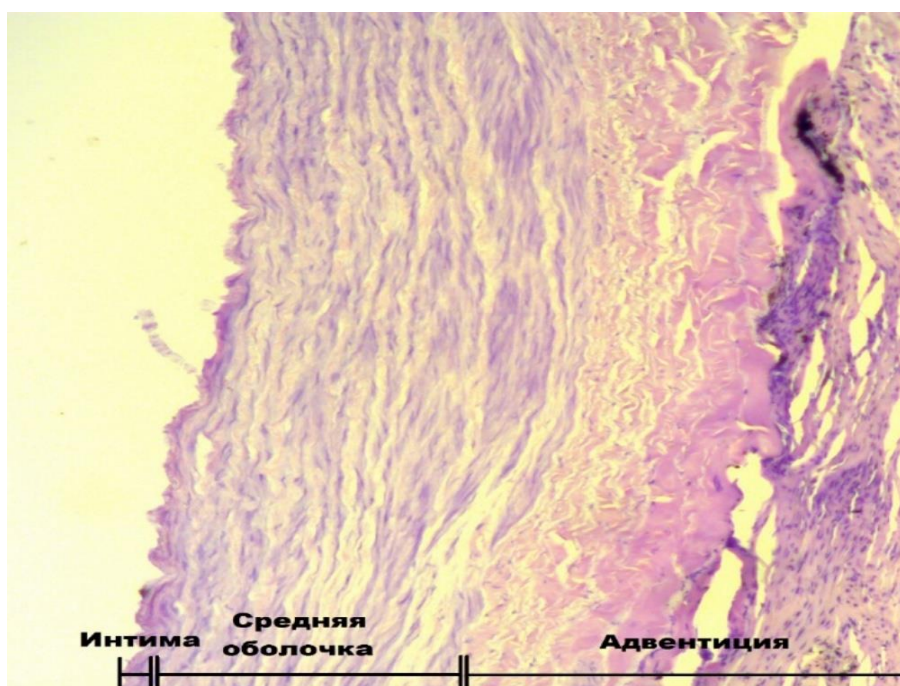


Рисунок 3.12 – Армированный ксенопротез на 90 день после имплантации. Воспалительная инфильтрация отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

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.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Итоговая характеристика исследуемой и контрольной групп

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

Среднее значение возраста всех пациентов ($n=72$) составило $60,1\pm 8,9$ лет, веса – $78,2\pm 8,1$ килограмм, роста – $169,2\pm 6,2$ сантиметров. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил $60,2\pm 8,5$ лет, в группе контроля – $60,1\pm 9,5$, достоверных различий по возрасту не обнаружено, $p=0,979$. При этом в обеих группах преобладали пациенты средней возрастной категории (45–59 лет), 18 (50%) человек в исследуемой и 18 (50%) человек в группе контроля; пожилых пациентов (60–74 года) в исследуемой группе было 15 (41,7%) человек, в контрольной группе – 13 (36,1%); количество пациентов старческого возраста (74–89 лет) составило 3 (8,3%) в исследуемой группе и 5 (13,9%) в контрольной группе.

Средний вес в исследуемой группе был равен $79,3\pm 7,2$ килограмм, в контрольной группе – $77,1\pm 8,9$, $p=0,257$. Средний рост пациентов исследуемой группы составил $170,3\pm 6,2$ сантиметра, пациентов группы контроля – $168,0\pm 6,0$. Достоверной разницы среди групп не было обнаружено, $p=0,123$. Среднее значение индекса массы тела составило $27,36\pm 2,2$ кг/м² в исследуемой группе и $27,32\pm 3,7$ кг/м² в контрольной группе, $p=0,506$.

В исследуемую группу были распределены 5 женщин и 31 мужчина, в контрольную группу – 8 женщин и 28 мужчин. При сравнении групп по полу, также не было выявлено значимых различий, $p=0,358$.

Таким образом, достоверной разницы антропометрических и демографических показателей среди исследуемой и контрольной группами не обнаружено, $p>0,05$. Обобщённые данные обеих групп представлены в таблице 4.1

Таблица 4.1 – Антропометрические и демографические характеристики групп

	Группа		p – уровень значимости
	Исследуемая	Контрольная	
Пол	31 муж; 5 жен	28 муж; 8 жен	$p=0,358$
Возраст	$60,2\pm 8,5$ лет	$60,1\pm 9,5$ 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	$79,3\pm 7,2$ кг	$77,1\pm 8,9$ кг	$p=0,257$
Рост	$170,3\pm 6,2$ см	$168,0\pm 6,0$ см	$p=0,123$
ИМТ	$27,36\pm 2,2$ кг/м ²	$27,32\pm 3,7$ кг/м ²	* $p=0,506$

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

Показаниями для госпитализации пациентов исследуемой и контрольной групп являлись ХИНК IIa стадии по классификации Покровского при отсутствии эффекта от консервативной терапии у 3 (4,2%) пациентов, ХИНК IIb у 26 (36,1%) пациентов, ХИНК III у 34 (47,2%) пациентов, ХИНК IV у 9 (12,5%) пациентов. Значимой разницы основной патологии среди групп не обнаружено (таб. 4.2).

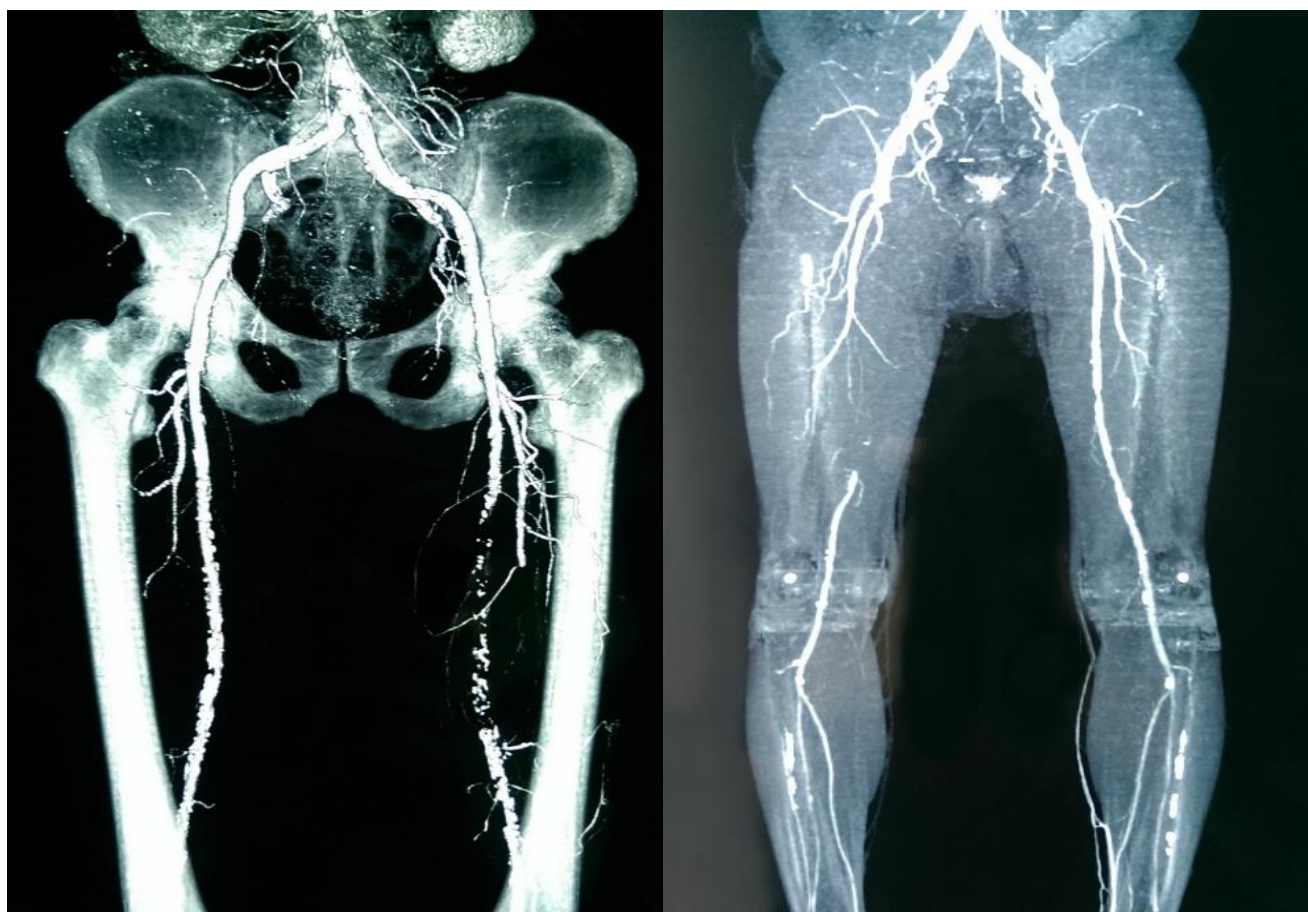
Таблица 4.2 – Структура основной патологии пациентов

Патология	Исследуемая группа		Контрольная группа		χ^2 Пирсона; p – уровень значимости
	Абс.	Отн. част.,%	Абс.	Отн. част.,%	
ХИНК IIa	1	2,8	2	5,5	0,348; $p=0,55$

Продолжение таблицы 4.2

Патология	Исследуемая группа		Контрольная группа		χ^2 Пирсона; p – уровень значимости
	Абс.	Отн. част.,%	Абс.	Отн. част.,%	
ХИНК II	12	33,3	14	38,9	0,241; p=0,624
ХИНК III	20	55,6	14	38,9	2,006; p=0,157
ХИНК IV	3	8,3	6	16,7	1,143; p=0,285

При этом, во всех случаях окклюзии бедренной и/или подколенной артерий были подтверждены спиральной компьютерной томографией с контрастированием аорты и артерий нижних конечностей (рис. 4.1)



а.

б.

Рисунок 3.1. – СКТ ангиография аорты и артерий нижних конечностей с контрастированием сосудистого русла: а – окклюзия левой поверхностной бедренной артерии, б – окклюзия правой поверхностной бедренной артерии

Пациенты предъявляли жалобы на перемежающуюся хромоту, похолодание нижних конечностей, парестезии, судороги мышц голени и стоп, боли покоя, повышенную чувствительность нижних конечностей к холоду, кожный зуд и трофические язвы. Было обнаружено, что в исследуемой группе достоверно чаще сообщали о повышенной чувствительности к холоду, указанная жалоба встречалась у каждого второго пациента (таб. 4.3).

Таблица 4.3 – Жалобы изучаемых групп

Жалоба	Исследуемая группа		Контрольная группа		χ^2 Пирсона; p – уровень значимости
	Абс.	Отн. част.,%	Абс.	Отн. част.,%	
Хромота	30	83,3	25	69,4	1,925; p=0,165
Парестезии	17	47,2	16	44,4	0,056; p=0,813
Похолодание	6	16,7	13	36,1	3,503; p=0,61
Боли покоя	4	11,1	9	25	2,347; p=0,126
Судороги	0	-	3	8,3	3,130; p=0,077
Трофические язвы	3	8,3	6	16,7	1,143; p=0,285
Чувствительность к холоду	18	50	6	16,7	9,0; p=0,003
Кожный зуд	0	-	1	2,8	1,014; p=0,314

Оперативные вмешательства в связи с облитерирующими заболеваниями магистральных артерий в анамнезе имели 15 (20,8%) пациентов: аорто-бедренное бифуркационное шунтирование перенесли 5 (6,9%) пациентов, бедренно-подколенное шунтирование контралатеральной конечности – 5 (6,9%) пациентов, бедренно-подколенное шунтирование ипсилатеральной конечности – 3 (4,2%) пациента, поясничная симпатэктомия была выполнена у 1 (1,4%) пациента, ампутация контралатеральной конечности проведена у 1 (1,4%) пациента (таб. 4.4).

Таблица 4.4 – Перенесенные пациентами операции

Операция	Исследуемая группа		Контрольная группа		χ^2 Пирсона; p – уровень значимости
	Абс.	Отн. част.,%	Абс.	Отн. част.,%	
АББШ	2	2,8	3	4,8	0,215; p=0,643
БПШ контралатеральной конечности	3	4,8	2	2,8	0,215; p=0,643
БПШ унилатеральной конечности	1	1,4	2	2,8	0,348; p=0,555
Поясничная симпатэктомия	1	1,4	0	-	1,014; p=0,314
Ампутация конечности	0	-	1	1,4	1,014; p=0,314

Анализ соматического статуса выявил высокую частоту сопутствующей патологии: гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, язвенную болезнь желудка, хронические заболевания вен, сахарный диабет 2 типа, хроническую ишемию головного мозга, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких и ожирение (таб. 4.5). В большей части случаев отмечалось сочетание нескольких сопутствующих заболеваний. Половина из испытуемых, 17 (47,2%) человек исследуемой и 19 (52,8%) пациентов контрольной группы, сообщили о наличии в анамнезе стажа курения (p=0,637).

Таблица 4.5 – Структура сопутствующей патологии в группах

Патология	Исследуемая группа		Контрольная группа		χ^2 Пирсона; p – уровень значимости
	Абс.	Отн. част.,%	Абс.	Отн. част.,%	
ГБ	29	80,6	30	83,3	0,094; p=0,759
ИБС	15	41,7	17	47,2	0,225; p=0,635
ХСН	9	25	10	27,8	0,71; p=0,789
ЯБЖ	0	-	3	8,3	3,130; p=0,077
ХЗВ	1	2,8	3	8,3	1,059; p=0,303
СД 2 типа	9	25	4	11,1	2,347; p=0,126

Продолжение таблицы 4.5

Патология	Исследуемая группа		Контрольная группа		χ^2 Пирсона; p – уровень значимости
	Абс.	Отн. част.,%	Абс.	Отн. част.,%	
ХИМ	2	5,6	7	19,4	3,175; p=0,075
БА	1	2,8	0	-	1,014; p=0,314
ХОБЛ	0	-	3	8,3	3,045; p=0,081
Ожирение	4	11,1	8	22,2	1,6; p=0,206

Оценка индекса массы тела выполнялась согласно рекомендациям ВОЗ. Нормальная масса тела была у 6 (16,7%) пациентов исследуемой группы и у 4 (11,1%) пациентов группы контроля. Избыточная масса тела выявлена у 26 (72,2%) и 24 (66,7%) пациентов, соответственно по группам. В исследуемой группе ожирение I обнаружено у 4 (11,1%) пациентов, в контрольной группе у 6 (16,7%) больных. Ожирение II диагностировано у 2 (5,6%) пациентов контрольной группы, статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$).

По результатам инструментальных исследований выявлено, что помимо окклюзии бедренно-подколенного сегмента, 5 (6,9%) пациентов имели окклюзию задней большеберцовой артерии, 10 (13,9%) окклюзию передней большеберцовой артерии и 5 (6,9%) больных имели сочетанную окклюзию дистальной трети передней и задней большеберцовых артерий (таб. 4.6).

Таблица 4.6 – Сопутствующее поражение магистральных артерий

Патология	Исследуемая группа		Контрольная группа		χ^2 Пирсона; p – уровень значимости
	Абс.	Отн. част.,%	Абс.	Отн. част.,%	
Окклюзия ЗББА	2	5,6	3	8,3	0,215; p=0,643
Окклюзия ПББА	4	11,1	6	16,7	0,465; p=0,496
Окклюзия ЗББА+ПББА	1	2,8	4	11,1	1,934; p=0,164

Лабораторные показатели глюкозы крови и общего холестерина у пациентов достоверно не отличались. Медиана глюкозы крови составила 5,1 (4,5–6,1) ммоль/л в исследуемой группе, 5,2 (4,7–5,7) ммоль/л в контрольной группе, медиана общего холестерина была равна 4,6 (3,9–5,0) ммоль/л и 4,7 (3,9–5,2) ммоль/л соответственно (таб. 4.7).

Таблица 4.7 – Лабораторная характеристика больных до операции

Показатель	Исследуемая группа			Контрольная группа		p – уровень значимости	
	Me	(25–75%)	(5–95%)	Me	(25–75%)		(5–95%)
Глюкоза, ммоль/л	5,1	(4,5–6,1)	(4,2–8,8)	5,2	(4,7–5,7)	(4,1–7,2)	*p=0,8
Холестерин, ммоль/л	4,6	(3,9–5,0)	(3,6–6,5)	4,7	(3,9–5,2)	(3,7–6,9)	*p=0,435

Примечание: (25–75%) – квартили; (5–95%) – процентиля; *p – уровень значимости рассчитан с применением U-критерия Манна-Уитни.

Таким образом, единственной достоверной разницей среди испытуемых являлась повышенная частота жалоб на чувствительность конечностей к холоду в исследуемой группе (p=0,003), по остальным показателям статистических различий не обнаружено (p>0,05).

4.2. Результаты исследования

За время исследования было выполнено 72 операции БПШ, при этом у 30 (83,3%) пациентов исследуемой 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 (таб. 4.8).

Таблица 4.8 – Структура выполненных оперативных вмешательств

Операция	Исследуемая группа		Контрольная группа		χ^2 Пирсона; p – уровень значимости
	Абс.	Отн. част.,%	Абс.	Отн. част.,%	
БПШ выше щели коленного сустава	30	83,3	27	75	2,104; p=0,147
БПШ ниже щели коленного сустава	6	16,7	9	25	
БПШ на правой нижней конечности	11	30,6	17	47,2	0,758; p=0,384
БПШ на левой нижней конечности	25	69,4	19	52,8	
Фасциотомия	4	11,1	7	19,4	0,966; p=0,326
Некрэктомия	1	2,8	0	-	1,014; p=0,314
Экзартикуляция пальца стопы	0	-	1	2,8	1,014; p=0,314

Выявлено статистически значимое различие длительности операций, средняя продолжительность хирургического вмешательства в исследуемой группе составляла $89 \pm 21,6$ минут, в то время как в группе контроля $101,9 \pm 21,7$ (таб. 4.17). При этом после оперативного вмешательства в отделение анестезиологии-реанимации было переведено 5 (13,9%) человек контрольной и только 1 (2,8%) пациент исследуемой группы, остальные испытуемые сразу были доставлены в отделение сосудистой хирургии. Из указанных контрольных больных, 4 (11,1%) находились в ОАР в течение 1 суток и 1 (2,8%) в течение 2 суток. Пациент исследуемой группы был переведен из ОАР в отделение сосудистой хирургии на следующие сутки после оперативного вмешательства.

У всех больных заживление проходило первичным натяжением. В раннем послеоперационном периоде 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). Также, на 4 сутки после хирургического вмешательства, у 1 (2,8%) пациента группы контроля с IV стадией ХИНК возник тромбоз шунта с декомпенсацией ишемии, вследствие чего была

выполнена ампутация конечности на уровне средней трети бедра ($p=0,342$). Несмотря на вышеуказанные различия, сроки пребывания в стационаре не отличалась среди испытуемых, средняя продолжительность госпитализации пациентов исследуемой группы составила $19,6\pm 3,8$ койко-дней, контрольной – $21,7\pm 5,5$. Длительный срок госпитализации обусловлен частой необходимостью дообследования пациентов в связи с сопутствующей патологией и последующей её коррекцией, у госпитализированных больных исследуемой группы среднее количество суток до операции составило $6,8\pm 2,9$, в контрольной – $6,2\pm 3,7$ (таб. 4.9).

Таблица 4.9 – Длительность операций и сроки госпитализации

Показатель	Исследуемая группа		Контрольная группа		p – уровень значимости
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
Длительность операции, мин	89	21,6	101,9	21,7	p=0,014
Срок госпитализации, койко-дни	19,6	3,8	21,2	5,5	p=0,162
Сутки до операции	6,8	2,9	6,2	3,7	p=0,418

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 восстановлением функционирования протеза. Стоит отметить, что конструкция из никелида титана не затрудняет ультразвуковую визуализацию, устройство определяется в виде линейных участков повышенного эхо-сигнала от стенок протеза (рис. 4.2).



Рисунок 4.2 – УЗ-признаки тромбоза шунта: при триплексном сканировании выявлено отсутствие кровотока по данным цветовой и импульсно-волновой доплерографии

В группе контроля тромбоз шунта возник у 3 (8,3%; ОШ=1,45; 95% ДИ=0,78–2,68) человек, включая пациента, которому была проведена ампутация конечности. В одном случае тромбоз развился на 24 сутки после операции, тромбэктомия не увенчалась успехом. При выполнении доступа протез был интимно спаян с окружающими тканями и во время выделения шунта образовались множественные дефекты стенки сосудистого графта. Интраоперационно принято решение проведения повторной реконструкции, используя синтетический протез из политетрафторэтилена. Последний случай тромбоза был выявлен на контрольной явке через 18 месяцев после вмешательства. При ультразвуковом исследовании было обнаружено аневризматическое расширение протеза с тромбозом в дистальной трети (рис. 4.3). Пациенту была проведена СКТ ангиография с контрастированием сосудистого русла (рис. 4.4). У данного пациента также было выполнено повторная реконструкция с использованием синтетического протеза.



Рисунок 4.3 – Ультразвуковая картина аневризмы протеза



а.

б.

Рисунок 4.4 – СКТ ангиография аорты и артерий нижних конечностей с контрастированием сосудистого русла. Тромбоз аневризмы протеза левой нижней конечности: а – определяется обеднение сосудистого рисунка левой голени, б – кровоток прекращается на уровне дистальной трети протеза

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, $p=0,304$ (рис. 4.5).

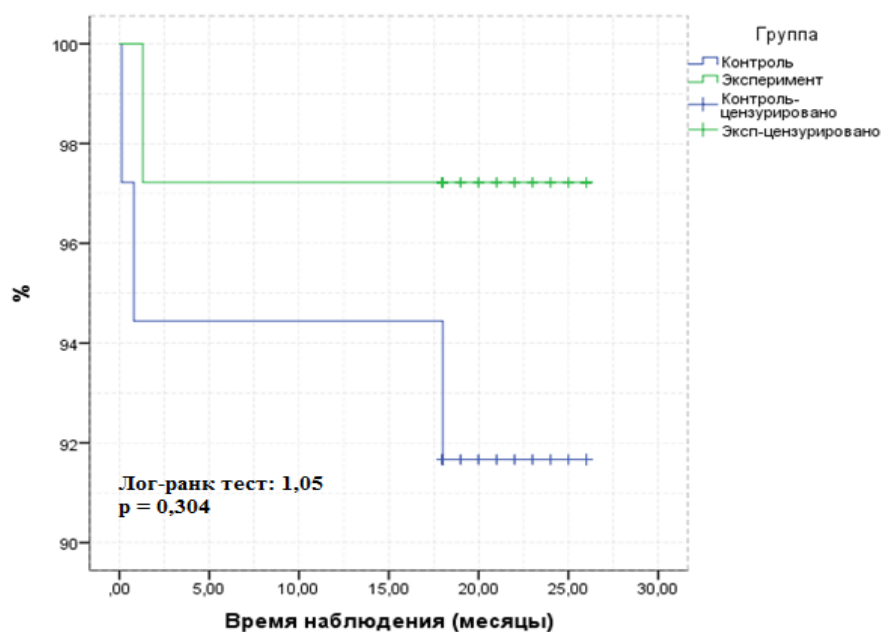
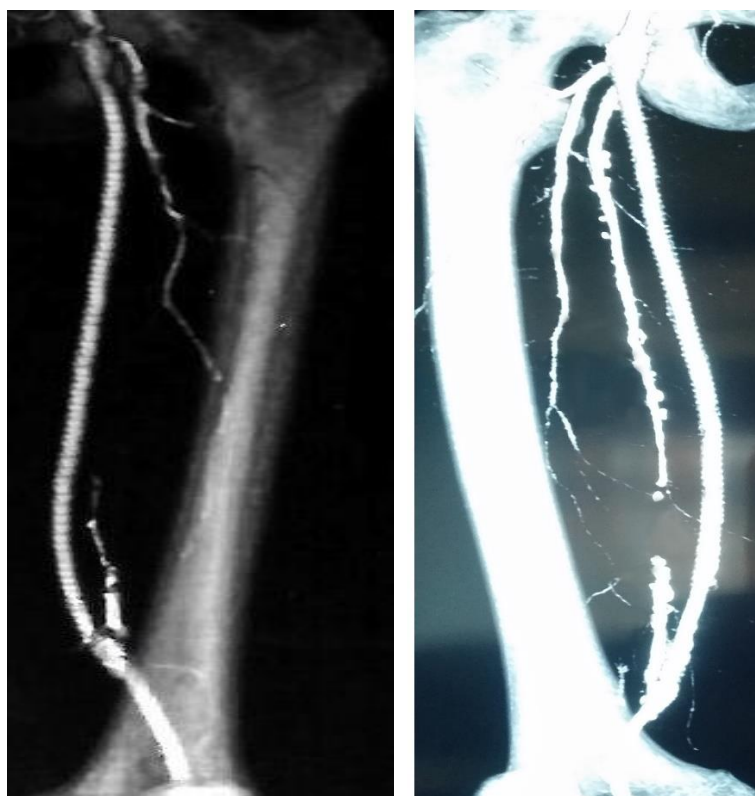


Рисунок 4.5 – Кумулятивная частота пациентов без тромбозов ксенопротезов (метод Каплана-Мейера)

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 (рис. 4.6). 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. 4.7).



а.

б.

Рисунок 4.6 – СКТ ангиография артерий нижних конечностей пациентов исследуемой группы на 7 сутки после операции (а, б). Каркас из никелида титана создает вид зазубренности контуров ксенопротезов

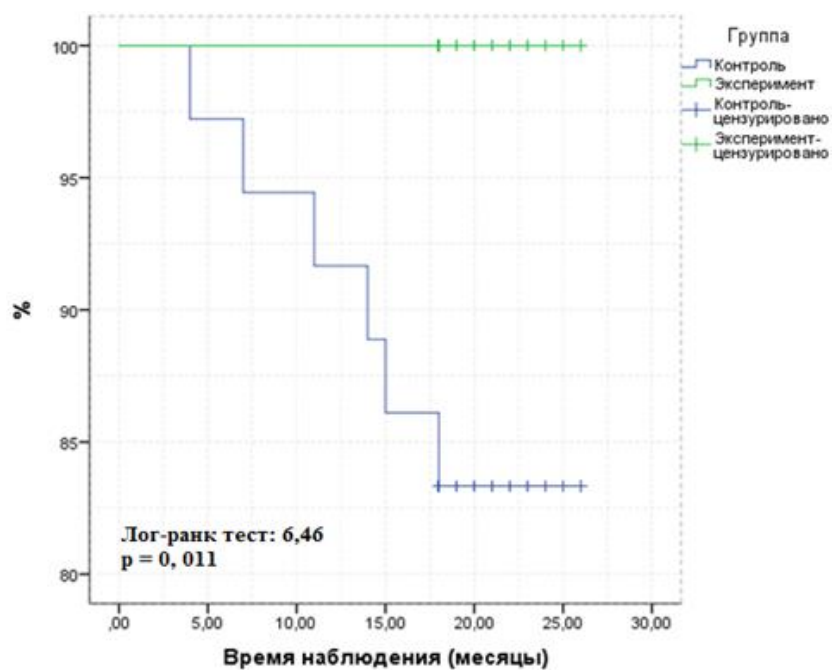
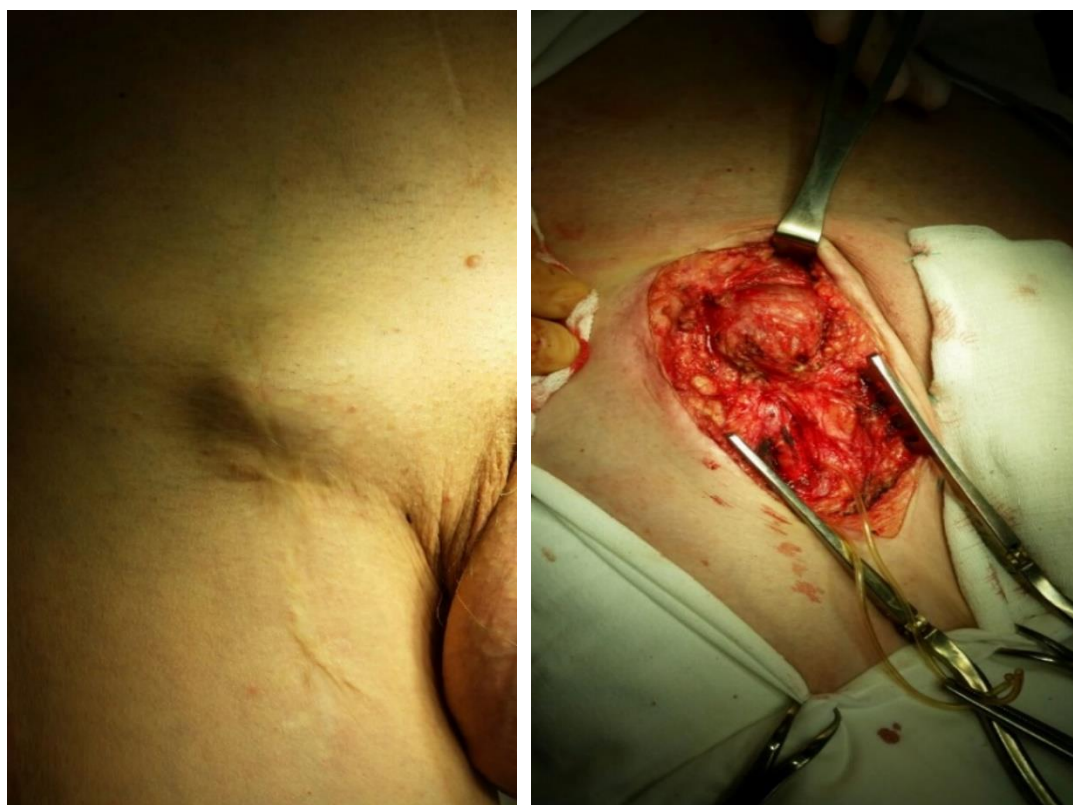


Рисунок 4.7 – Кумулятивная частота пациентов без аневризм ксенопротезов (метод Каплана-Мейера)

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 проксимальных анастомозов выполнялись реконструкции анастомозов с протезо-протезным рещунтированием синтетическим графтом конец-в-конец (рис. 4.8).

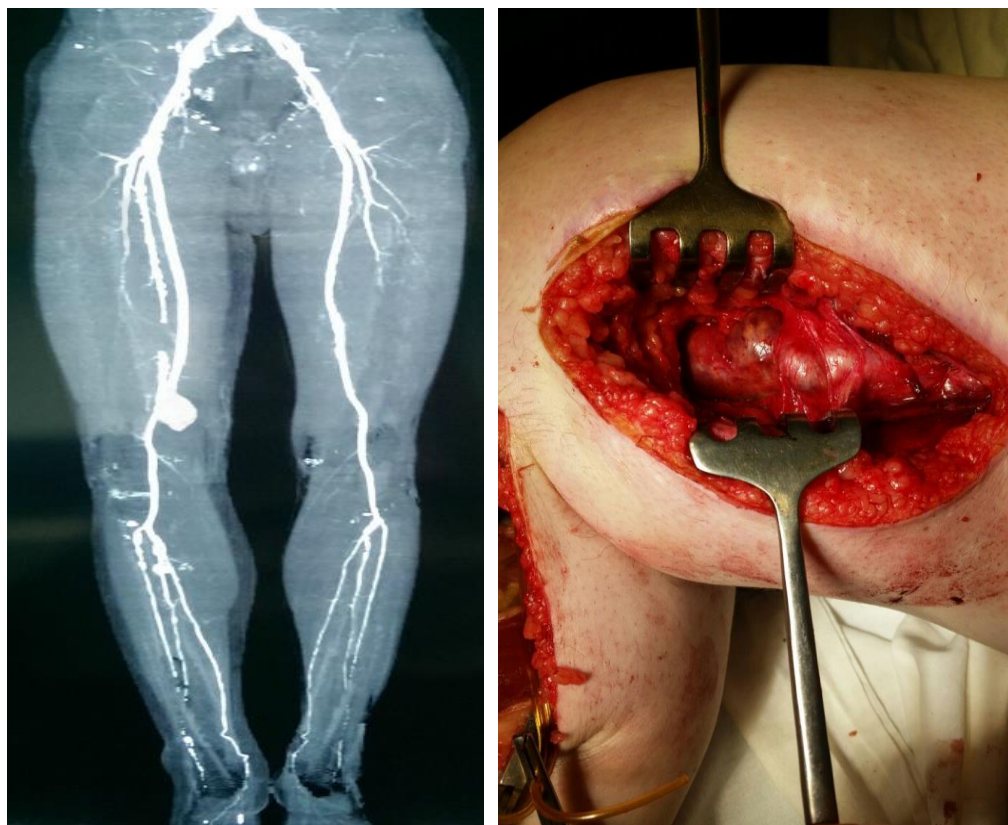


а.

б.

Рисунок 4.8 – Аневризма проксимального анастомоза: а –аневризма проксимального анастомоза имеет вид подкожного новообразования, б – интраоперационная фотография аневризмы

У пациента с аневризмой дистального анастомоза также была выполнена реконструкция анастомозов с повторным протезо-протезным шунтированием синтетическим графтом конец-в-конец (рис. 4.9).



а.

б.

Рисунок 4.9 – Аневризма дистального анастомоза: а – СКТ ангиограмма артерий нижних конечностей, б – интраоперационная фотография аневризмы

При анализе развития комбинированных конечных точек (тромбозы и аневризмы протезов) кумулятивная частота пациентов без развития осложнений составила 97,2% в исследуемой и 75% в контрольной группе, по результатам логарифмического рангового теста разница статистически значимая, $p=0,007$ (рис. 4.10).

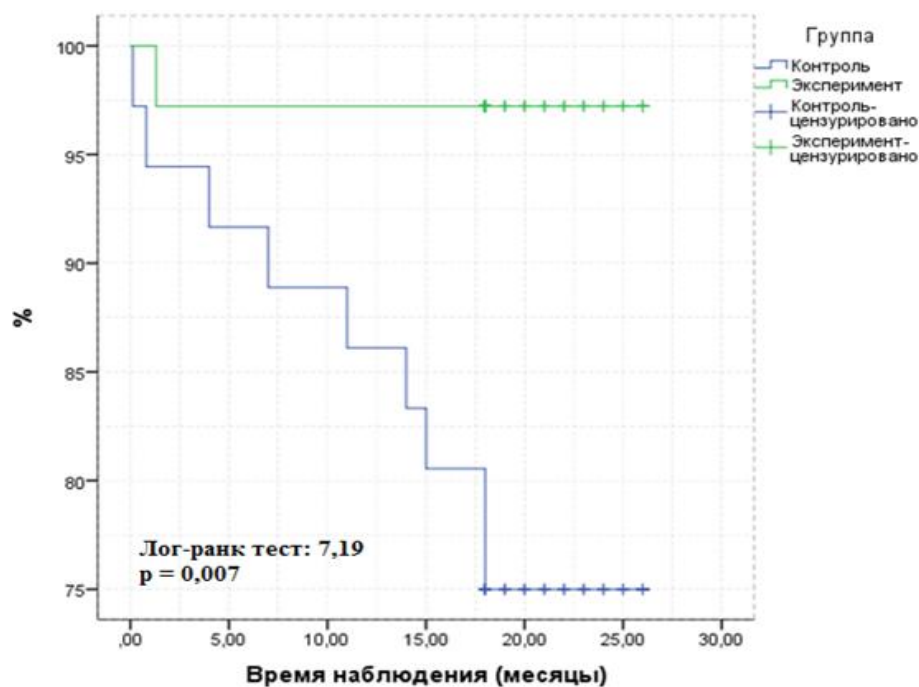


Рисунок 4.10 – Кумулятивная частота пациентов без развития протезных осложнений (метод Каплана-Мейера)

Исследования скоростных показателей кровотока в послеоперационном периоде не выявило достоверных различий среди групп, результаты представлены в таблице 4.10. Внутригрупповые сравнения пиковых систолических скоростей кровотока в различный период времени не показали статистической разницы, $p > 0,05$ во всех случаях.

Таблица 4.1 – Показатели пиковой систолической скорости кровотока в средней трети шунтов

Срок	Исследуемой группа			Контрольная группа			p – уровень значимости
	Me	(25–75%)	(5–95%)	Me	(25–75%)	(5–95%)	
Измерение на 7 день, см/сек	59,6	(54,9–65,1)	(53,0–69,3)	60	(55,4–67,0)	(52,8–71,6)	*p=0,823
Измерение на 6 месяц, см/сек	63,6	(56,8–67,0)	(52,9–69,6)	64,1	(60,4–66,5)	(54,8–72,8)	*p=0,364
Измерение на 12 месяц, см/сек	60,2	(56,8–64,7)	(53,0–70,6)	61,4	(58,5–66,9)	(53,6–69,2)	p=0,546

Окончание таблицы 4.10

Срок	Исследуемой группа			Контрольная группа			p – уровень значимости
	Me	(25–75%)	(5–95%)	Me	(25–75%)	(5–95%)	
Измерение на 18 месяц, см/сек	63,7	(59,4–66,6)	(54,3–70,5)	60,9	(56,4–66,5)	(52,7–71,1)	p=0,299

Примечание: (25–75%) – квартили; (5–95%) – процентиля; *p – уровень значимости рассчитан с применением U-критерия Манна-Уитни.

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. 4.11). При этом, в подгруппе пациентов с истинными аневризмами, корреляции со скоростью кровотока на 7 день измерения не было обнаружено ($r=0,20$, $p=0,134$).

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) (рис. 4.12)

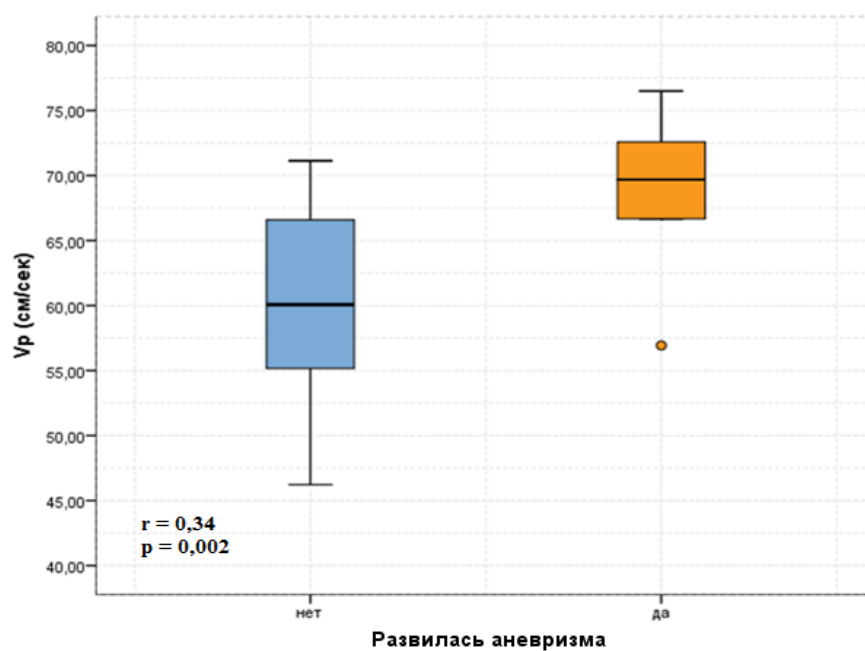
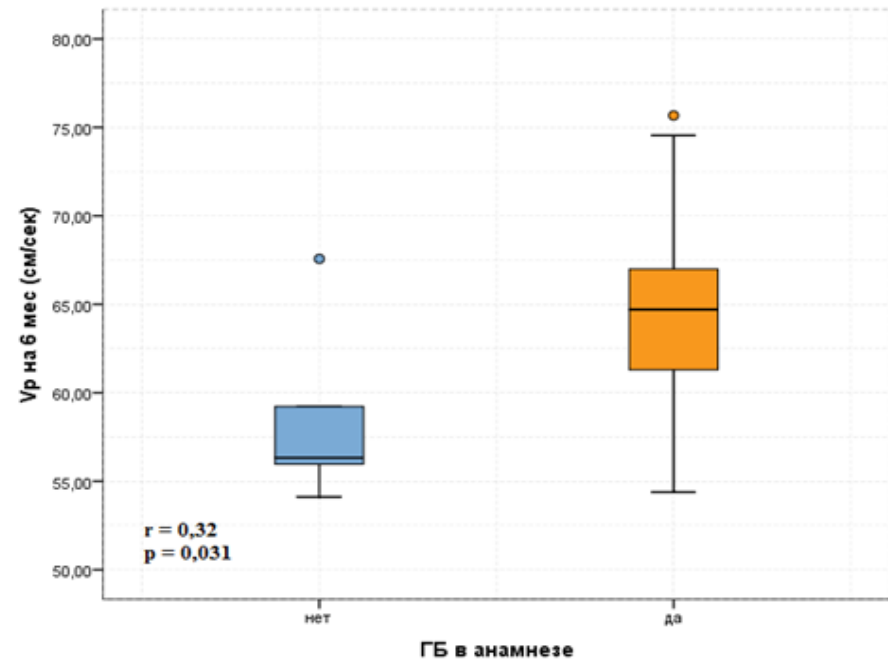
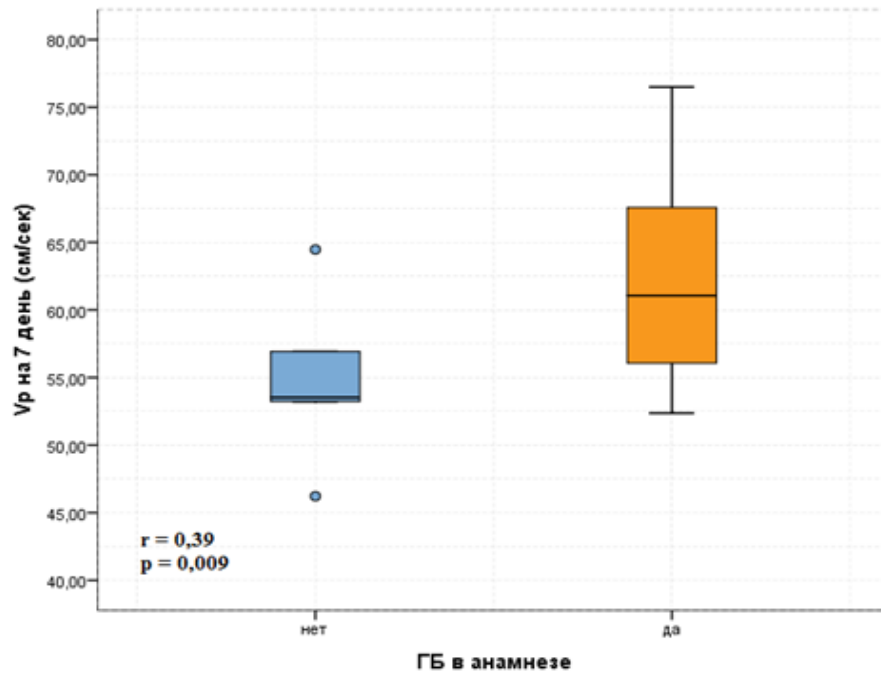


Рисунок 4.11 – Корреляция пиковой систолической скорости на 7 день и развития аневризм в послеоперационном периоде. Горизонтальная линия – медиана, прямоугольник – 25–75-квартильный размах, вертикальные линии – максимум и минимум, точка – единичные данные



а.

б.

Рисунок 4.12 – Корреляция пиковой систолической скорости на 7 день и гипертонической болезни в анамнезе (а) и корреляция скорости кровотока на 6 месяц и гипертонической болезни в анамнезе (б). Горизонтальная линия – медиана, прямоугольник – 25–75-квартильный размах, вертикальные линии – максимум и минимум, точка – единичные данные

Помимо вышеуказанного, корреляционный анализ выявил слабую ($r = -0,26$, $p = 0,014$) обратную связь между тромбозами шунтов и пиковой скоростью на 7 день измерения. Медиана скорости на данном сроке в подгруппе пациентов с тромбозами была равна 48,0 (47,1–52,5) см/сек. При отсечении наблюдений с высокими показателями пиковой скорости, cut off=52,35 см/сек, тромбоз возник во всех случаях (рис. 4.13).

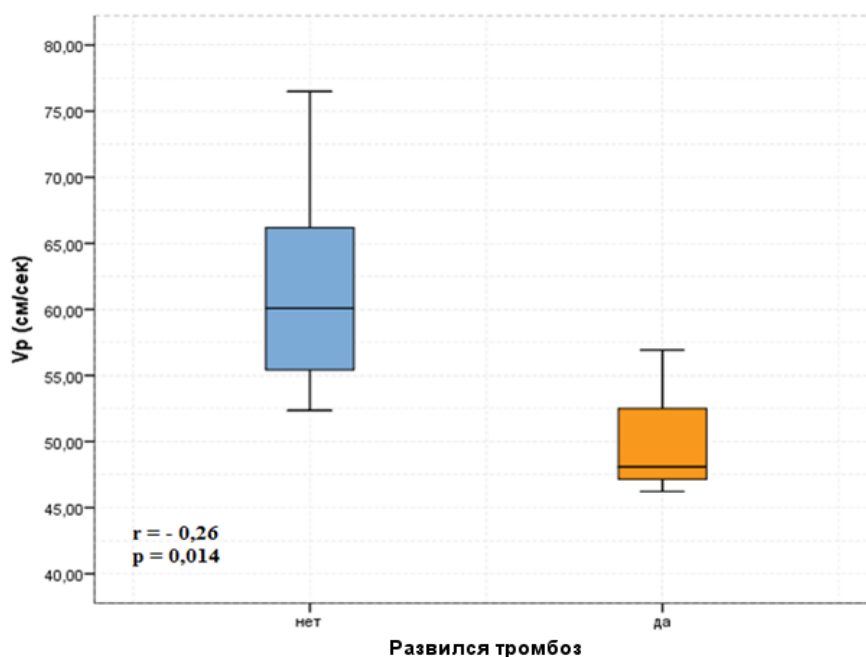


Рисунок 4.13 – Корреляция пиковой систолической скорости на 7 день измерения и развития тромбоза шунта. Горизонтальная линия – медиана, прямоугольник – 25–75-квартильный размах, вертикальные линии – максимум и минимум

Также, наблюдалась умеренная ($r = 0,42$, $p < 0,001$) прямая связь между развитием тромбоза протезов и наличием у пациента верифицированной окклюзии ПББА. Из всех пациентов с тромбозами, у 3 (75%) имелась подтвержденная окклюзия ПББА (рис. 4.14).

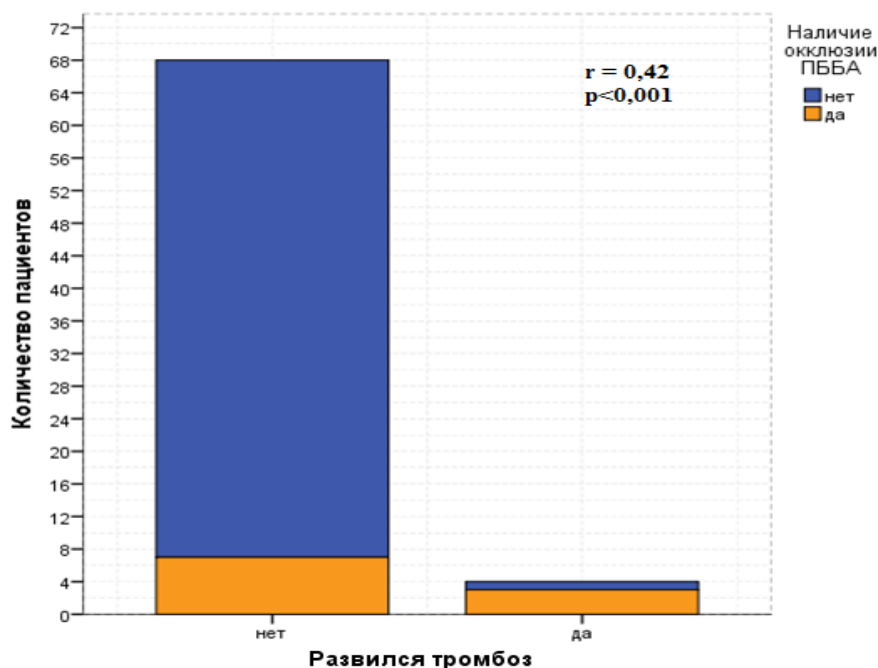


Рисунок 4.14 – Корреляция между развитием у пациента тромбоза шунта и окклюзией ПБА

Не удивительным оказалось наличие корреляции между возрастом и степенью тяжести основного заболевания. Так, ХИНК IIa чаще встречалась у молодых пациентов ($r = -0,331$, $p = 0,002$), ХИНК IV – у пожилых ($r = 0,251$, $p = 0,017$). Следует отметить, что у пациентов с ХИНК IV чаще в анамнезе имелось два или более сопутствующих заболевания ($r = 0,222$, $p = 0,033$). Корреляционная связь между степенью тяжести ХИНК, возрастом и количеством сопутствующих заболеваний представлена в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Корреляция стадии ХИНК, возраста и количества сопутствующих заболеваний

		Возраст	ХИНКIIa	ХИНКIV	Более 2 соп. заб.
Возраст	Коэффициент корреляции (r)	1,000	-0,331	0,251	0,075
	Значимость (p)	.	0,002	0,017	0,271
ХИНКIIa	Коэффициент корреляции (r)	-0,331	1,000	-0,079	-0,120
	Значимость (p)	0,002	.	0,255	0,162

Продолжение таблицы 4.11

	Возраст	ХИНКIIa		ХИНКIV	Более 2 соп. заб.
ХИНКIV	Коэффициент корреляции (r)	0,251	- 0,079	1,000	0,222
	Значимость (p)	0,017	0,255	.	0,033
Более 2 соп.заб.	Коэффициент корреляции (r)	0,075	- 0,120	0,222	1,000
	Значимость (p)	0,271	0,162	0,033	.

Исследование завершили 36 (100%) человек контрольной группы и 32 (88,9%) исследуемой: 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, $p=0,285$.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всем мире заболеваниями периферических артерий страдает около 202 миллионов человек [75]. Основным способом лечения окклюзионных заболеваний периферических артерий является хирургическая коррекция. В Российской Федерации за 2016 год проведено 71810 артериальных реконструкций, из них 1/3 приходится на реконструкции инфраингвинального сегмента – 20965 операций, причем в 65% случаев поражается бедренно-подколенный сегмент [26, 79]. Протезом выбора является аутовена, однако, примерно у 30% пациентов невозможно использование аутовенозного кондуита по причине недостаточной длины, диаметра или варикозной трансформации [140]. Кондуитами второй линии являются синтетические протезы, произведенные из дакрона или политетрафторэтилена. К сожалению, синтетические протезы также имеют свои ограничения. По данным Шведского Сосудистого Регистра, включающего 2960 пациентов, которым выполнялась операция бедренно-подколенного шунтирования ниже щели коленного сустава с использованием синтетических графтов, по прошествии года только у 50% пациентов шунты функционировали [83]. Неутешительными являются и выводы авторов Кокрановского систематического обзора 2018 года. При мета-анализе 19 рандомизированных контролируемых исследований авторы не обнаружили данных поддерживающих использование синтетических протезов при бедренно-подколенном шунтировании ниже щели коленного сустава [37]. Одновременно со всем вышесказанным появляются данные о перспективности использования ксенопротезов в качестве альтернативы аутовенозного кондуита при шунтировании ниже щели коленного сустава [27]. Однако, высокая частота аневризмобразования ограничивает применение биологических графтов и зачастую является причиной повторных оперативных вмешательств [104]. Целью данной работы являлась разработка нового способа профилактики развития аневризм протезов кровеносных сосудов после реконструктивных операций на магистральных артериях путем использования

сетчатого каркаса из никелида титана с памятью формы. Для достижения указанной цели были проведены экспериментальное и клиническое исследования.

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 [11, 19]. 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. На рисунке 3.1 продемонстрировано отсутствие клеточного компонента во всех слоях ксенопротеза. Хотя в мировой литературе недостаточно данных о клеточных реакциях на имплантацию бесклеточных соединительнотканых каркасов, имеются публикации [24], отмечающие отсутствие активации гуморального иммунного ответа при трансплантации бесклеточных биопротезов, в том числе работы, демонстрирующие биологическую инертность протезов «КемАнгиопротез» [5]. 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. Корреляция между возрастом и частотой встречаемости заболеваний периферических артерий (ЗПА) была неоднократно доказана. Так, например, коллектив авторов под руководством N. Savji продемонстрировали, что частота встречаемости окклюзионных заболеваний артерий у пациентов от 40 до 50 лет составила лишь 2%, в то время, как в возрастной группе от 61 до 70 лет этот показатель был равен 7,1% [131]. При этом, примерно половина пациентов старческого возраста не испытывает симптомов ЗПА по причине ограниченной подвижности, обусловленной сопутствующими заболеваниями и обращается за медицинской помощью уже при развитии трофических расстройств [108]. Результаты проведенного нами корреляционного анализа подтверждают вышеописанное утверждение – выявлена прямая связь между пожилым возрастом пациентов и наличием IV стадии ХИНК.

Более 80% пациентов имели в анамнезе гипертоническую болезнь, являющуюся фактором риска развития заболеваний периферических артерий. В известном Фрамингемском Исследовании Сердца было прекрасно показано, что у

пациентов с гипертонической болезнью заболевания периферических артерий развивались в два раза чаще по сравнению с нормотензивными пациентами [113]. В другом крупном когортном исследовании, включающем 4,2 млн пациентов C. Edmin с коллегами выявили, что повышение систолического артериального давления на 20 мм.рт.ст. от базового значения повышало риск развития окклюзионных заболеваний артерий на 63% [72].

Дополнительно стоит отметить, что половина всех пациентов (n=36) имели стаж курения в анамнезе, что, несомненно, является модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [32]. В среднем, у курильщиков окклюзионные заболевания артерий возникают примерно на 10 лет раньше, чем у некурящих [123]. Отказ от курения уменьшает выраженность перемежающейся хромоты и снижает риск тромбоза шунта после инфраингвинальных реконструкций [74, 163].

Помимо вышеуказанных факторов риска, у 13 (18,1%) пациентов имелся сахарный диабет 2 типа. Известно, что у данной категории больных окклюзионные заболевания артерий протекают агрессивнее, при этом частота смертности в 2 раза выше по сравнению с пациентами без сахарного диабета [86, 98]. Наиболее неблагоприятный прогноз имеют курящие пациенты с гипертонической болезнью и сахарным диабетом, сочетание указанных факторов ассоциировано с быстрым прогрессированием ЗПА [118]. К сожалению, нет достоверных доказательств, что медикаментозная коррекция гипертонической болезни у данных пациентов способствует замедлению развития ЗПА [97], однако, это не умаляет значение гипотензивной терапии на снижение сердечно-сосудистой смертности [125].

В обеих группах пациенты преимущественно жаловались на перемежающуюся хромоту, парестезии в нижних конечностях, чувство похолодания конечностей и повышенную чувствительность конечностей к холоду. Перемежающаяся хромота является основным симптомом ЗПА проявляющимся преходящими болями в нижних конечностях при ходьбе. Проявления болевой симптоматики зависят от степени поражения артериального русла, эффективности функционирования коллатералей и выраженности физической нагрузки. При этом,

в зависимости от анатомической локализации атеросклеротического поражения артерий, боли могут возникать в области ягодиц, либо носить ограниченный характер на уровне стоп. Парестезии и чувство похолодания конечностей также считаются типичными для ЗПА жалобами [134]. В нашем исследовании пациенты исследуемой группы достоверно чаще предъявляли жалобы на повышенную чувствительность конечностей к холоду, 18 (50%) больных против 6 (16,7%), $p=0,003$. Однако, данную разницу нельзя рассматривать как фактор гетерогенности групп, поскольку вышеуказанная жалоба никак не влияла на течение и прогноз заболевания.

Таким образом, пациенты обеих групп представляли из себя классических представителей больных ЗПА: пожилые люди со стажем курения, наличием гипертонической болезни и/или прочих факторов рисков, предъявляющие жалобы на перемежающуюся хромоту, парестезии и повышенную чувствительность конечностей к холоду.

Оперативные вмешательства проходили согласно протоколу, но в части случаев выполнялись дополнительные процедуры. Чаще всего симультанно проводили декомпрессионную фасциотомию на уровне голени, которая была выполнена у 11 (15,3%) пациентов. По данным Российских национальных рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, инфраингвинальные реваскуляризации сопровождаются декомпрессионной фасциотомия в 5–25% случаев. Это связано с повышением проницаемости капилляров после восстановления кровотока, что приводит к отеку тканей. В свою очередь, отек тканей запускает каскад патофизиологических процессов, которые могут привести к инфаркту мышц [18]. Таким образом, фасциотомия выполняется с целью профилактики послеоперационного ишемического поражения мышц. В нашем исследовании данного осложнения не наблюдалось ни в одном случае.

Длительность оперативного вмешательства была в среднем на 12 минут больше в контрольной группе ($p=0,014$). Несмотря на отсутствующую статистическую антропо-демографическую разницу среди групп, пациенты

контрольной группы чаще имели многоуровневое поражение сосудистого русла и повышенную массу тела, что сопровождалось техническими трудностями и способствовало увеличению длительности операции. С этим же связано частое поступление пациентов контрольной группы после вмешательства в отделение анестезиологии-реанимации.

Из ранних послеоперационных осложнений в нашей работе наблюдалось развитие лимфореи, которая отмечалась у 4 пациентов (5,5%), что сопоставимо с данными литературы [28]. 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 фликтов 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. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие связи между скоростью кровотока в средней трети шунта измеренную на 7 день после оперативного вмешательства и тромбообразованием. У всех пациентов со скоростью кровотока менее 52,35 см/сек развился тромбоз шунтов в сроки от 24 суток до 18 месяцев. Также, была выявлена связь между тромбозом шунтов и наличием окклюзии ПББА – у 75% больных с тромбозом имелась верифицированная окклюзия ПББА. Т. Kalauci с коллегами в своей работе продемонстрировали, что в ПББА объем кровотока выше, чем в ЗББА в среднем на 6 мл/мин [87], вероятно это отличие может обуславливать повышенное периферическое сопротивление при окклюзии ПББА по сравнению с окклюзией ЗББА, тем не менее данная гипотеза требует экспериментального подтверждения.

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 с коллегами: в течение 24 месяцев исследования аневризмы биологических протезов развились в 16,9% случаев [133]. Интересно, что полученные нами результаты значительно отличаются от данных Барбараш Л.С. и соавторов, которые за 8-летний срок наблюдения отметили образование аневризм ксенопротезов «КемАнгиопротез» в 1,9% случаев [1]. 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 [126]. 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. Как уже было сказано выше, доказано, что у больных с артериальной гипертензией имеется более чем 1,5-кратное увеличение частоты ложных аневризм в послеоперационном периоде [12], 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 40 мкм, 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 СОКРАЩЕНИЙ

АББШ – аорто-бифemorальное шунтирование

БА – бедренная артерия

БПВ – большая подкожная вена

БПШ – бедренно-подколенное шунтирование

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ЗББА – задняя большеберцовая артерия

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

Н/Д – нет данных

НИИ – научно-исследовательский институт

ОАР – отделение анестезии и реанимации

ОГАУЗ – Областное государственное автономное учреждение здравоохранения

ОЗАНК – облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

ОШ – отношение шансов

ПББА – передняя большеберцовая артерия

РБПВ – реверсированная большая подкожная вена;

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет

СКТ – спиральная компьютерная томография

СССР – Союз Советских Социалистических Республик

СФТИ – Сибирский физико-технический институт

США – Соединенные Штаты Америки

ТГУ – Томский государственный университет

ТОКБ – Томская областная клиническая больница

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ХЗВ – хронические заболевания вен

ХИМ – хроническая ишемия головного мозга

ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

eSVS – external Saphenous Vein Support

V_p – пиковая систолическая скорость

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш, Л.С. 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий. / Л.С. Барбараш, С.В. Иванов, И.Ю. Журавлева, А.И. Ануфриев, Я.В. Казачек, Ю.А. Кудрявцева, М.Г. Зинец // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2006. – Т. 12, №. 3. С. 91-97.
2. Глянцев, С.П. Профессор Иосиф Хаймович Рабкин и его приоритеты в рентгеноэндоваскулярной хирургии. / С.П. Глянцев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, №. 2. С. 21-23.
3. Директива Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях 2010 года. [Электронный ресурс]: официальный сайт Базы данных нормативных актов Европейского союза. – Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1522659888794&uri=CELEX:32010L0063> (дата обращения: 22.02.2018).
4. Жане, А.К. Эволюция методов хирургического лечения аневризм брюшной аорты. / А.К. Жане // *Креативная кардиология*. – 2011. – №. 2. – С. 18-23.
5. Иванов, С.В. Ксеногенные биоматериалы, обработанные диэпоксидом, в реконструктивной хирургии артерий: автореф. дис. ... докт. мед. наук / С.В. Иванов. – Новосибирск, 2005. – 48 с.
6. Ивченко, А.О. Клипса для профилактики тромбоэмболии легочной артерии / А.О. Ивченко, В.Э. Гюнтер, Г.Ц. Дамбаев, О.А. Ивченко, М.В. Авалиани, А.В. Проскурин, И.О. Савельев, В.Р. Латыпов. – Патент на изобретение № 2211675 Российская Федерация от 22.06.2001
7. Ивченко, А.О. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. / А.О. Ивченко, А.Н. Шведов, О.А. Ивченко // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2017. – Т. 16, № 1. С. 132–139.

8. Ивченко, О.А. Новый способ коррекции магистральных вен миандровой спиралью. / О.А. Ивченко, В.Э. Гюнтер, С.П. Ушаков, С.В. Гааг, А.О. Ивченко // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 1995. – № 2. – С. 19-24.
9. Ивченко, О.А. Способ профилактики аневризм при реконструкциях аорты и магистральных артерий и устройство для его осуществления / О.А. Ивченко, А.Н. Дворянинов, В.Э. Гюнтер, А.И. Чернов, А.О. Ивченко, С.В. Быстров. – Патент на изобретение № 2245109 Российская Федерация от 02.06.2003.
10. Ивченко, О.А. Сравнительная характеристика методов ликвидации рефлюкса крови по глубокой венозной системе. / О.А. Ивченко, А.О. Ивченко, О.А. Коваль, И.А. Вишняков, М.Ю. Борцов // *Сибирский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 27, № 2. С. 101-105.
11. Игумнов, В.А. Патоморфологическое исследование изменений тканей кожи при имплантации нити из никелида титана: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Игумнов. – Новосибирск, 2005. – 16 с.
12. *Клиническая ангиология* / под ред. А. В. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – Т. 2. – 888 с.
13. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с аневризмами брюшной аорты и артерий нижних конечностей (Российский согласительный документ). – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 140 с.
14. Конвенция о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины 1997 года. [Электронный ресурс]: официальный сайт Американской ассоциации продвижения науки. – Режим доступа:
https://www.aaas.org/sites/default/files/CoE_Conv_on_HRs_and_Biomedicine_Rus.pdf (дата обращения: 22.02.2018).
15. Конституция Российской Федерации [Электронный ресурс]: принята всенародным голосованием 12 декабря 1993 (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 N 6-ФКЗ, от 30.12.2008 N 7-ФКЗ, от 05.02.2014 N 2-ФКЗ, от 21.07.2014 N 11-ФКЗ). – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».

16. Лохов, В.А. Сплавы с памятью формы: применение в медицине. Обзор моделей, описывающих их поведение. / В.А. Лохов, Ю.И. Няшин, А.Г. Кучумов // Российский журнал биомеханики. – 2007. – Т. 11, №. 3. – С. 9-27.
17. Мирзоев, С.А. Хирургическая тактика при тромбозах и аневризмах оперированных сосудов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Мирзоев. – Душанбе, 2007. – 26 с.
18. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (Российский согласительный документ). – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. – 70 с.
19. Новые технологии создания медицинских материалов, имплантатов и аппаратов на основе никелида титана с использованием инфракрасного излучения. / С.В. Гюнтер [и др.]; под общ. ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Издательство МИЦ, 2017. – 234 с.
20. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных [Электронный ресурс]: Приказ Минздрава СССР от 12 августа 1977г. № 755. – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
21. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Электронный ресурс]: Федеральный закон от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ. – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
22. Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики [Электронный ресурс]: Приказ Минздрава России от 01 апреля 2016г. № 199н. – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
23. Покровский, А.В. Способ лечения заболеваний нисходящей грудной аорты / А.В. Покровский, П.О. Казанчян, Т.А. Султаналиев, Р.Э. Асамов. – Патент на изобретение № 1690707 СССР от 21.03.1989.
24. Сергеевичев, Д. С. Децеллюляризация как способ предотвращения активации иммунного ответа на аллогенные легочные клапаны сердца. / Д.С. Сергеевичев, В.В. Сергеевичева, А.И. Субботовская, М.Б. Васильева, А.А. Докучаева, А.М. Караськов, В.А. Козлов // Гены и клетки. – 2013. – Т. 8. – №. 4. С 55-60.

25. Солдатова, М.И. Физико-механические и прочностные свойства сплавов на основе никелида титана (Тн–10, Тн–20, Тн–1в) / М.И. Солдатова, В.Н. Ходоренко, В.Э. Гюнтер // Известия Томского политехнического университета. – 2013. – Т. 322, №. 2. С. 135-139.
26. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году. [Электронный ресурс]: официальный сайт Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. – Режим доступа: <http://www.angiolsurgery.org/society/situation/2016/> (дата обращения: 04.03.2018).
27. Суковатых, Б.С. Выбор способа бедренно-подколенного шунтирования ниже щели коленного сустава. / Б.С. Суковатых, Л.Н. Беликов, М.Б. Суковатых, Д.В. Сидоров // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21, №. 5. С 312–20.
28. Фокин, А.А. Лучевое лечение лимфореи в паховой области после артериальной реконструкции. / А.А. Фокин, А.Г. Кузнецов, Л.А. Орехова, А.А. Федин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 7, №. 1. С. 96-98.
29. Хельсинская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации 2013 года. [Электронный ресурс]: официальный сайт Ассоциации организаций по клиническим исследованиям. – Режим доступа: http://acto-russia.org/files/WMA_Helsinki.doc (дата обращения: 15.02.2018).
30. Хирургические болезни: учебник: в 2 т. / под ред. В.С Савельева, А.И. Кириенко. – ГЭОТАР-Медиа, 2006. – Т. 2. – 211-212.
31. Яхонтов, Д.И. Результаты использования комбинированных шунтов с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.И. Яхонтов. – Москва, 2014. – 29 с.
32. Agarwal, S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. / S. Agarwal // Angiology. – 2009. – Vol. 60. – № 3. – P. 335-345.
33. Akin, I. Left atrial appendage occlusion: A better alternative to anticoagulation? / I. Akin, C.A. Nienaber // World journal of cardiology. – 2017. – Vol. 9. – № 2. – P. 139-146.

34. Alexander, J.J. Atherosclerotic aneurysm formation in an in situ saphenous vein graft. / J.J. Alexander, Y.C. Liu // *Journal of vascular surgery*. – 1994. – Vol. 20. – № 4. – P. 660-664.
35. Ali, M. Unusual complication of femoro-popliteal saphenous vein bypass—Aneurysm formation / M. Ali Bedirhan, E. Onursal, C. Barlas et al. // *European Journal of Vascular Surgery*. – 1991. – Vol. 5. – № 5. – P. 583-586.
36. Almgren, B. Non-atherosclerotic true aneurysm formation in a femoro-popliteal saphenous vein graft. / B. Almgren, S. Karacagil // *European journal of vascular surgery*. – 1990. – Vol. 4. – № 6. – P. 651-653.
37. Ambler, G.K. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery / G.K. Ambler, C.P. Twine // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 2. – P. 1-113.
38. Ardakani, M.R. Introduction of a potent single-donor fibrin glue for vascular anastomosis: An animal study. / M.R. Ardakani, A.K. Hormozi, J.R. Ardakani et al. // *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. – 2012. – Vol. 17. – № 5. – P. 461-465.
39. Baichwal, K.S. A method for protection of vascular suture sites where prosthetic grafts are used. / K.S. Baichwal // *Vascular surgery*. – 1969. – Vol. 3. – № 1. – P. 31-33.
40. Barker, S.G. True aneurysms of infrainguinal vein bypass grafts: the need for active, not passive management. / S.G. Barker, J.H. Hancock, P.A. Baskerville // *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. – 1996. – Vol. 12. – № 3. – P. 378-379.
41. Bastounis, E. Multi-aneurysmatic degeneration of an autogenous venous graft inserted as femoro-popliteal by-pass. / E. Bastounis, P. Balas, L. Hadjinikolaou et al. // *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. – 1994. – Vol. 13. – № 2. – P. 164-167.
42. Bergan, J.J. Clio: The arteries—The development of ideas in arterial surgery / J.J. Bergan // *Journal of Vascular Surgery*. – 1993. – Vol. 17. – № 6. – P. 1142-1143.
43. Bevers, R.F.M. Femoral Occlusion in a Young Racing Cyclist and Nonatherosclerotic Aneurysms in the Autogenous Saphenous Vein Graft Used — A Case Report / R.F.M.

- Bevers, J.F.W.B. Rijksen // *Vascular Surgery*. – 1988. – Vol. 22. – № 4. – P. 268-274.
44. Biederer, J. Late aneurysm formation in a femoro-popliteal polytetrafluoroethylene graft / J. Biederer, S. Müller-Hülsbeck, J.R. Loose et al. // *European Radiology*. – 1999. – Vol. 9. – № 8. – P. 1678-1681.
45. Bikk, A. Atherosclerotic Aneurysm Formation in a Lower Extremity Saphenous Vein Graft / A. Bikk, M.D. Rosenthal, E.D. Wellons et al. // *Vascular*. – 2006. – Vol. 14. – № 3. – P. 173-176.
46. Blackshear, J.L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. / J.L. Blackshear, J.A. Odell // *The Annals of thoracic surgery*. – 1996. – Vol. 61. – № 2. – P. 755-759.
47. Bohra, A.K. True aneurysm of a femoropopliteal vein graft. / A.K. Bohra, T. Doyle, C. Harvey // *International journal of clinical practice*. – 2001. – Vol. 55. – № 10. – P. 725-726.
48. Brossier, J. New Bacteriological Patterns in Primary Infected Aorto-iliac Aneurysms: A Single-centre Experience / J. Brossier, P. Lesprit, J.Marzelle et al. // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2010. – Vol. 40. – № 5. – P. 582-588.
49. Buchbinder, D. Comparison of patency rate and structural changes of in Situ and reversed vein arterial bypass / D. Buchbinder, J.K Singh, A.M. Karmody et al. // *Journal of Surgical Research*. – 1981. – Vol. 30. – № 3. – P. 213-222.
50. Carrel, A C. The surgery of blood vessels etc. / C. A. Carrel // *Johns Hopkins Hospital Bulletin*. – 1907. – Vol. 18. – № 190. – P. 18-28.
51. Casha, A. Infrainguinal saphenous vein graft aneurysm and aortic aneurysm / A. Casha, R.J. Holdsworth, P.A. Stonebridge et al. // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 1996. – Vol. 12. – № 3. – P. 380-382.
52. Cassina, P.C. Infrainguinal aneurysm formation in arterialized autologous saphenous vein grafts / P.C. Cassina, S. Hailemariam, R.A. Schmid et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 1998. – Vol. 28. – № 5. – P. 944-948.

53. Chan, K.C. Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. / K.C. Chan, M.J. Godman, K Walsh et al. // Heart (British Cardiac Society). – 1999. – Vol. 82. – № 3. – P. 300-306.
54. Claytor, H. Suture-Line Rupture of a Nylon Aortic Bifurcation Graft into the Small Bowel / H. Claytor, L. Birch, E.S. Cardwell et al. // Archives of Surgery. – 1956. – Vol. 73. – № 6. – P. 947-953.
55. Cloud, W. Atherosclerotic aneurysm formation in a femoropopliteal saphenous vein graft. / W. Cloud, G. Handte, I.L. Kron // Southern medical journal. – 1984. – Vol. 77. – № 5. – P. 652-657.
56. Corriere, M.A. Mega-Aneurysmal Degeneration of a Saphenous Vein Graft Following Infrainguinal Bypass / M.A. Corriere, M.A. Passman, R.J. Guzman et al. // Vascular and Endovascular Surgery. – 2004. – Vol. 38. – № 3. – P. 267-271.
57. Courbier, R. The role of omentopexy in the prevention of femoral anastomotic aneurysm. / R. Courbier, M. Ferdani, J.M. Jausseran et al. // The Journal of cardiovascular surgery. – 1992. – Vol. 33. – № 2. – P. 149-153.
58. Cragg, A. Nonsurgical placement of arterial endoprotheses: a new technique using nitinol wire. / A. Cragg, G. Lund, J. Rysavy et al. // Radiology. – 1983. – Vol. 147. – № 1. – P. 261-263.
59. Dardik, H. A decade of experience with the glutaraldehyde-tanned human umbilical cord vein graft for revascularization of the lower limb. / H. Dardik, N. Miller, A. Dardik et al. // Journal of vascular surgery. – 1988. – Vol. 7. – № 2. – P. 336-346.
60. Dardik, H. Biodegradation and Aneurysm Formation in Umbilical Vein Grafts Observations and a Realistic Strategy / H. Dardik, I.M. Ibrahim, B. Sussman et al. // Annals of surgery. – 1984. – Vol. 199. – P. 61-68.
61. Dardik, H. Comparative decades of experience with glutaraldehyde-tanned human umbilical cord vein graft for lower limb revascularization: an analysis of 1275 cases. / H. Dardik, K. Wengerter, F. Qin et al. // Journal of vascular surgery. – 2002. – Vol. 35. – № 1. – P. 64-71.

62. Dardik, H. Successful arterial substitution with modified human umbilical vein. / H. Dardik, I.I. Dardik // *Annals of surgery*. – 1976. – Vol. 183. – № 3. – P. 252-258.
63. Davidson, E.D. Atherosclerotic aneurysm occurring in an autogenous vein graft. / E.D. Davidson, R.G. DePalma // *American journal of surgery*. – 1972. – Vol. 124. – № 1. – P. 112-114.
64. Davra, D. Degenerative venous aneurysm of a reverse saphenous vein femoral artery to femoral artery cross over graft: Case report and literature review of saphenous vein graft aneurysm / D. Davra, S. Sravan, C. Vivekan et al. // *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 4. – № 4. – P. 169-174.
65. de Vries, M.R. Vein graft failure: from pathophysiology to clinical outcomes / M.R. de Vries, K.H. Simons, J.W. Jukema et al. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2016. – Vol. 13. – № 8. – P. 451-470.
66. Denton, M.J. True aneurysm formation in femoropopliteal autogenous vein bypass grafts: two cases / M.J. Denton, M.A. McCowan, D.F. Scott // *ANZ Journal of Surgery*. – 1983. – Vol. 53. – № 4. – P. 317-320.
67. Desai, M. Inhibition of neointimal formation and hyperplasia in vein grafts by external stent/sheath / M. Desai, J. Mirzay-Razzaz, D. Delft et al. // *Vascular Medicine*. – 2010. – Vol. 15. – № 4. – P. 287-297.
68. Ding, Y.H. The Woven EndoBridge: A New Aneurysm Occlusion Device / Y.H. Ding, D.A. Lewis, R. Kadirvel et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011. – Vol. 32. – № 3. – P. 607-611.
69. Dotter, C.T. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. / C.T. Dotter, R.W. Buschmann, M.K. McKinney et al. // *Radiology*. – 1983. – Vol. 147. – № 1. – P. 259-260.
70. Dumont, T.M. Advances in Endovascular Approaches to Cerebral Aneurysms / T.M. Dumont, J.L. Eller, M. Mokin et al. // *Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 74. – № suppl_1. – P. 17-31.
71. El-Sayed, H.F. Bypass surgery for lower extremity limb salvage: vein bypass. / H.F. El-Sayed // *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. – 2012. – Vol. 8. – № 4. – P. 37-42.

72. Emdin, C.A. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults / C.A. Emdin, S.G. Anderson, T. Callender et al. // *BMJ*. – 2015. – P. 1-8.
73. Emery, R.W. Implantation of the eSVS Mesh / R.W. Emery, E. Solien, S.W. Jamieson // *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. – 2012. – Vol. 7. – № 1. – P. 65-67.
74. Fowkes, F.G. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. / F.G. Fowkes, E. Housley, E.H. Cawood et al. // *International journal of epidemiology*. – 1991. – Vol. 20. – № 2. – P. 384-392.
75. Fowkes, F.G. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. / F.G.R. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan et al. // *Lancet (London, England)*. – 2013. – Vol. 382. – № 9901. – P. 1329-1340.
76. Friedman, S.A. Aneurysm formation: A late complication of venous by-pass grafting. / S.A. Friedman, M.M. Cerruti, K.E. Gerstmann et al. // *American heart journal*. – 1975. – Vol. 89. – № 3. – P. 366-368.
77. Fukui, S. Rupture to the skin of atheromatous aneurysm on a femoropopliteal venous bypass using an in-situ vein. / S. Fukui, O. Goëau-Brissonnière, M. Coggia et al. // *Presse medicale*. – 1996. – Vol. 25. – № 34. – P. 1631-1632.
78. Hahn, D. Retrievable Filter Update: The Denali Vena Cava Filter. / D. Hahn // *Seminars in interventional radiology*. – 2015. – Vol. 32. – № 4. – P. 379-383.
79. Haimovici's vascular surgery / Ed by H. Haimovici, E. Ascher. – Wiley-Blackwell, 2012. – 1342 p.
80. Hammer, J.M. Reinforcement of Vascular Grafts with Viable Intestinal Segments / J.M. Hammer, P.H. Seay, E.J. Hill et al. // *Archives of Surgery*. – 1954. – Vol. 69. – № 2. – P. 198 – 202.
81. Hammer, J.M. Reinforcement of Vascular Grafts with Viable Intestinal Segments / J.M. Hammer, P.H. Seay, R.L. Johnston et al. // *A.M.A. Archives of Surgery*. – 1958. – Vol. 76. – № 4. – P. 575 -578.

82. Hasson, J.E. Mural degeneration in the glutaraldehydetanned umbilical vein graft: Incidence and implications / J.E. Hasson, W.D. Newton, A.C. Waltman et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 1986. – Vol. 4. – № 3. – P. 243-250.
83. Jaff, M.R. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / M.R. Jaff, C.J. White, W.R. Hiatt et al. // *Vascular Medicine*. – 2015. – Vol. 20. – № 5. – P. 465-478.
84. Jakob, H. Use of fibrin sealant for reinforcing arterial anastomoses / H. Jakob, C.D. Campbell, Z. Qiu et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 1984. – Vol. 1. – № 1. – P. 171-180.
85. Johnson, J. The experimental and clinical use of vein grafts to replace defects of large arteries. / J. Johnson, C.K. Kirby // *Surgery*. – 1949. – Vol. 26. – № 6. – P. 945-956.
86. Jude, E.B. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. / E.B. Jude, S.O. Oyibo, N.C.D. Chalmers et al. // *Diabetes care*. – 2001. – Vol. 24. – № 8. – P. 1433-1437.
87. Kalayci, T.O. Venous flow volume measured by duplex ultrasound can be used as an indicator of impaired tissue perfusion in patients with peripheral arterial disease. / T.O. Kalayci, F. Sonmezgoz, M. Apaydin et al. // *Medical ultrasonography*. – 2015. – Vol. 17. – № 4. – P. 482-486.
88. Katoh, H. A case of giant saphenous vein graft aneurysm successfully treated with catheter intervention. / H. Katoh, T. Nozue, I. Michishita // *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. – 2016. – Vol. 87. – № 1. – P. 83-98.
89. Katsanos, K. Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery / K. Katsanos, S. Spiliopoulos, N. Karunanithy et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2014. – Vol. 59. – № 4. – P. 1123-1133.
90. Kazuno, H. A technique of end-to-side anastomosis of a prosthetic graft to the ascending aorta: reinforcement of the anastomosis with wrapping of the ascending

- aorta. / H. Kazuno, S. Ishiai, H. Maeta et al. // *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery.* – 1989. – Vol. 42. – № 9. – P. 746-748.
91. Kelly, P.H. Aneurysmal rupture of a femoropopliteal saphenous vein graft. / P.H. Kelly, J.M Julsrud, P.E. Dyrud et al. // *Surgery.* – 1990. – Vol. 107. – № 4. – P. 468-470.
92. Klisch, J. The Woven EndoBridge Cerebral Aneurysm Embolization Device (WEB II): initial clinical experience / J. Klisch, V. Sychra, C. Strasilla et al. // *Neuroradiology.* – 2011. – Vol. 53. – № 8. – P. 599-607.
93. Klonaris, C. Hybrid repair of ruptured infected anastomotic femoral pseudoaneurysms: Emergent stent-graft implantation and secondary surgical debridement / C. Klonaris, A. Katsargyris, I. Vasileiou et al. // *Journal of Vascular Surgery.* – 2009. – Vol. 49. – № 4. – P. 938-945.
94. Klonaris, C. Emergency Stenting of a Ruptured Infected Anastomotic Femoral Pseudoaneurysm / C. Klonaris, A. Katsargyris, A. Matthaïou et al. // *CardioVascular and Interventional Radiology.* – 2007. – Vol. 30. – № 6. – P. 1238-1241.
95. Kwon, S.C. Preliminary Results of the Luna Aneurysm Embolization System in a Rabbit Model: A New Intraluminal Aneurysm Occlusion Device / S.C. Kwon, Y.H. Ding, D. Dai et al. // *American Journal of Neuroradiology.* – 2011. – Vol. 32. – № 3. – P. 602-606.
96. La Rocha, A.G. De. Atherosclerosis and aneurysm formation in a saphenous vein-graft / A.G. De La Rocha, R.S. Peixoto, R.J. Baird // *British Journal of Surgery.* – 1973. – Vol. 60. – № 1. – P. 72-73.
97. Lane, D.A. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease / D.A. Lane, G.Y. Lip // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – P. 1-48.
98. Leibson, C.L. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. / C.L. Leibson, J.E. Ransom, W. Olson et al. // *Diabetes care.* – 2004. – Vol. 27. – № 12. – P. 2843-2849.
99. Levim, N. True and Anastomotic Femoral Artery Aneurysms: is the Risk of Rupture and Thrombosis Related to the Size of the Aneurysms? / N. Levi, T. Schroeder // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 1999. – Vol. 18. – № 2. – P. 111-113.

100. Liewald, F. Endograft Treatment of Anastomotic Aneurysms Following Conventional Open Surgery for Infrarenal Aortic Aneurysms / F. Liewald, X. Kapfer, J. Görich et al. // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2001. – Vol. 21. – № 1. – P. 46-50.
101. Loftus, I.M. Prevalence of true vein graft aneurysms: Implications for aneurysm pathogenesis / I.M. Loftus, M.J. McCarthy, A. Lloyd et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 1999. – Vol. 29. – № 3. – P. 403-408.
102. Majeski, J. Replacement of in situ saphenous venous aneurysms with arterial autografts / J. Majeski // *The American Journal of Surgery*. – 2004. – Vol. 188. – № 2. – P. 168-170.
103. Makela, J.P. Giant Aneurysm of In Situ Saphenous Vein Graft / J.P. Makela, Z.M. DeBoard, P. Cisek // *Annals of Vascular Surgery*. – 2017. – Vol. 40. – P. 296-302.
104. Manduz, S. Early thrombosis in bovine mesenteric vein grafts after infrainguinal reconstruction. / S. Manduz, N. Katrancioglu, E.Ozker et al. // *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc.* – 2008. – Vol. 17. – № 1. – P. 37-39.
105. Marković, D.M. False Anastomotic Aneurysms / D.M. Marković, L.B. Davidović, D.M. Kostić et al. // *Vascular*. – 2007. – Vol. 15. – № 3. – P. 141-148.
106. Marković, D.M. Anastomotic pseudoaneurysms. / D.M. Marković, L.B. Davidović, D.M. Kostić et al. // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. – 2006. – Vol. 134. – № 3-4. – P. 114-121.
107. Matsumoto, H. A long term comparison between Denacol EX-313-treated bovine jugular vein graft and ultrafine polyester fiber graft for reconstruction of tight ventricular outflow tract in dogs. / H. Matsumoto, S. Sugiyama, A. Shibazaki et al. // *The Journal of veterinary medical science*. – 2003. – Vol. 65. – № 3. – P. 363-368.
108. McDermott, M.M. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. / M.M. McDermott, P. Greenland, K. Liu et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2003. – Vol. 51. – № 2. – P. 222-228.

109. Milgalter, E. Dacron mesh wrapping to support the aneurysmally dilated or friable ascending aorta. / E. Milgalter, H. Laks // *The Annals of thoracic surgery*. – 1991. – Vol. 52. – № 4. – P. 874-876.
110. Mohr, L.L. Polytetrafluoroethylene graft aneurysms: a report of five aneurysms. / L.L. Mohr, L.L. Smith // *Archives of surgery*. – 1980. – Vol. 115. – № 12. – P. 1467-1470.
111. Mortensen, J. D. Reinforcement of Fresh Autogenous Venografts to Aorta / J.D. Mortensen, J.E. Edwards, J.H. Grindlay et al. // *A.M.A. Archives of Surgery*. – 1955. – Vol. 70. – № 4. – P. 545-548.
112. Mulder, E.J. Morbidity and Mortality of Reconstructive Surgery of Noninfected False Aneurysms Detected Long After Aortic Prosthetic Reconstruction / E.J. Mulder, J.H. Bockel, J. Maas et al. // *Archives of Surgery*. – 1998. – Vol. 133. – № 1. – P. 45-51.
113. Murabito, J.M. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. / J.M. Murabito, R.B. D'Agostino, H. Silbershatz et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – № 1. – P. 44-49.
114. Mylonas, I. Successful closure of a giant true saphenous vein graft aneurysm using the Amplatzer vascular plug / I. Mylonas, Y. Sakata, M.H. Salinger et al. // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2006. – Vol. 67. – № 4. – P. 611-616.
115. Nishibe, T. True Aneurysms in a Saphenous Vein Graft Placed for Repair of a Popliteal Aneurysm: Etiologic Considerations / T. Nishibe, A. Muto A, K. Kaneko et al. // *Annals of Vascular Surgery*. – 2004. – Vol. 18. – № 6. – P. 747-749.
116. Norman, P.E. Understanding the effects of tobacco smoke on the pathogenesis of aortic aneurysm. / P.E. Norman, J.A. Curci // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2013. – Vol. 33. – № 7. – P. 1473-1477.
117. Ochsner, J.L. Management of Femoral Pseudoaneurysms / J.L. Ochsner // *Surgical Clinics of North America*. – 1982. – Vol. 62. – № 3. – P. 431-440.

118. Palumb, P.J. Progression of peripheral occlusive arterial disease in diabetes mellitus. What factors are predictive? / P.J. Palumbo, W.M. O'Fallon, P.J. Osmundson et al. // Archives of internal medicine. – 1991. – Vol. 151. – № 4. – P. 717-21.
119. Panetta, C.J. Percutaneous management of a long saphenous vein graft aneurysm: a case report and review of literature. / C.J. Panetta, W. Schneider, M.A. Boller // Cardiology research and practice. – 2009. – Vol. 2009. – P. 1-6.
120. Parsonnet, V. New stent for support of veins in arterial grafts. / V. Parsonnet, A.A. Lari, I.H. Shah // Archives of surgery. – 1963. – Vol. 87. – P. 696-702.
121. Peer, R.M. Aneurysmal dilatation in saphenous vein bypass grafts. / R.M. Peer, J.F. Upson // The Journal of cardiovascular surgery. – 1990. – Vol. 31. – № 5. – P. 668-671.
122. Pogorzelski, R. Location and Incidence Rate of Anastomotic Aneurysms – own Clinical Material and Literature Review / R. Pogorzelski, S. Toutounchi, P. Fiszer et al. // Polish Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 86. – № 4. – P. 181-188.
123. Powell, J.T. Continued smoking and the results of vascular reconstruction. / J.T. Powell, R.M. Greenhalgh // The British journal of surgery. – 1994. – Vol. 81. – № 8. – P. 1242-1246.
124. Reis, S.P. Safety and Effectiveness of the Denali Inferior Vena Cava Filter / S.P. Reis, J. Kovoov, P.D. Sutphin et al. // Vascular and Endovascular Surgery. – 2016. – Vol. 50. – № 6. – P. 385-390.
125. Rhee, S.Y. Peripheral Arterial Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. / S.Y. Rhee, Y.S. Kim // Diabetes & metabolism journal. – 2015. – Vol. 39. – № 4. – P. 283-290.
126. Rutherford's Vascular Surgery / Ed by J.L. Cronenwett, K.W. Johnston. – Elsevier Health Sciences, 2014. – 2784 p.
127. Sako, Y. Prevention of dilatation in autogenous venous and pericardial grafts in the thoracic aorta; an experimental study. / Y. Sako // Surgery. – 1951. – Vol. 30. – № 1. – P. 148-160.

128. Santhanam, H. A meta-analysis of transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defect / H. Santhanam, L. Yang, Z. Chen et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 254. – P. 75-83.
129. Sapirstein, W. A method of reinforcing vascular prosthetic anastomosis. / W. Sapirstein // *Surgery*. – 1971. – Vol. 70. – № 5. – P. 744-745.
130. Sassoust, G. Deterioration of in-situ vein bypasses: Anatomic study of 11 cases / G. Sassoust et al. // *Annals of Vascular Surgery*. – 1988. – Vol. 2. – № 4. – P. 345-348.
131. Savji, N. Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories: A Population Database of Over 3.6 Million Subjects / N. Savji, C.B. Rockman, A.H. Skolnick et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – № 16. – P. 1736-1743.
132. Schache, D.J. Femoral false aneurysms: a recommendation for the method of repair. / D.J. Schache, R. Englund, D.J. Effeney // *The Australian and New Zealand journal of surgery*. – 1988. – Vol. 58. – № 5. – P. 377-380.
133. Schröder, A. Results of a bovine collagen vascular graft (Solcograft-P) in infra-inguinal positions. / A. Schröder, H. Imig, U. Peiper et al. // *European journal of vascular surgery*. – 1988. – Vol. 2. – № 5. – P. 315-321.
134. Serrano Hernando, F.J. Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. / F.J. Serrano Hernando, A. Martín Conejero // *Revista espanola de cardiologia*. – 2007. – Vol. 60. – № 9. – P. 969-982.
135. Settembrini, P.G. True aneurysms late complications of revascularization operations in the femoropopliteal tract. / P.G. Settembrini, G. Spreafico, R. Occhipinti et al. // *Chirurgia italiana*. – 1980. – Vol. 32. – № 4. – P. 776-82.
136. Sharples, A. Vein graft aneurysms following popliteal aneurysm repair are more common than we think / A. Sharples, M. Kay, T. Sykes et al. // *Vascular*. – 2015. – Vol. 23. – № 5. – P. 494-497.
137. Sigala, F. Femoral anastomotic aneurysms in the modern era: a reappraisal of a continuing challenge. / F. Sigala, S. Georgopoulos, K. Sigalas et al. // *Minerva chirurgica*. – 2006. – Vol. 61. – № 2. – P. 95-101.

138. Simon, M. A vena cava filter using thermal shape memory alloy. Experimental aspects. / M. Simon, R. Kaplow, E. Salzman et al. // Radiology. – 1977. – Vol. 125. – № 1. – P. 87-94.
139. Singh, C. A new design concept for knitted external vein-graft support mesh / C. Singh, X. Wang // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2015. – Vol. 48. – P. 125-133.
140. SRB's surgical operations : text and atlas / Ed by S. Bhat. – JP Medical Ltd, 2017. – 1322 p.
141. Stavropoulos, S.W. Analysis of the Final DENALI Trial Data: A Prospective, Multicenter Study of the Denali Inferior Vena Cava Filter / S.W. Stavropoulos, J.X. Chen, R.F. Sing et al. // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2016. – Vol. 27. – № 10. – P. 1531-1538.
142. Stavropoulos, S.W. The DENALI Trial: An Interim Analysis of a Prospective, Multicenter Study of the Denali Retrievable Inferior Vena Cava Filter / S.W. Stavropoulos, R.F. Sing, F. Elmasri et al. // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 25. – № 10. – P. 1497-1505.
143. Sterpetti, A.V. Factors influencing the rupture of abdominal aortic aneurysms. / A. V Sterpetti, A. Cavallaro, N. Cavallari et al. // Surgery, gynecology & obstetrics. – 1991. – Vol. 173. – № 3. – P. 175-178.
144. Straton, C.S. Aneurysm formation in distal saphenous vein bypass grafts as a cause of graft failure. / C.S. Straton, C.F. Beckmann, E.R. Jewell // Cardiovascular and interventional radiology. – 1991. – Vol. 14. – № 3. – P. 167-169.
145. Strobel, R. Aneurysm formation in modified human umbilical vein grafts. / R. Strobel, A.H. Boontje, J.J. Van Den Dungen // European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. – 1996. – Vol. 11. – № 4. – P. 417-420.
146. Suradi, H.S. Left atrial appendage closure: outcomes and challenges. / H.S. Suradi, Z.M. Hijazi // Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation. – 2017. – Vol. 25. – № 2. – P. 143-151.

147. Szilagyi, D.E. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoro-popliteal operations for atherosclerosis. / D.E. Szilagyi, J.P. Elliott, J.H. Hageman et al. // *Annals of surgery*. – 1973. – Vol. 178. – № 3. – P. 232-246.
148. Tanabe, T. Wall reinforcement with highly porous Dacron mesh in aortic surgery. / T. Tanabe, Y. Kubo, M. Hashimoto et al. // *Annals of surgery*. – 1980. – Vol. 191. – № 4. – P. 452-455.
149. Tao, M.J. Aneurysmal degeneration of vein conduit used for vascular reconstruction-Case report and literature review. / M.J. Tao, W. Al-Jundi, G. Roche-Nagle // *International journal of surgery case reports*. – 2016. – Vol. 28. – P. 289-292.
150. Tisi, P. V. Treatment for femoral pseudoaneurysms / P. V Tisi, M.J. Callam // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – № 11. – P. 1-26.
151. Totsugawa, T. Prosthetic sleeve reinforcing for juxtarenal abdominal aortic aneurysm: experience of 30 cases. / T. Totsugawa, H. Yoshitaka, M. Kuinose et al. // *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. – 2010. – Vol. 16. – № 5. – P. 380-384.
152. Turk, A.S. Evaluation of the Nfocus LUNA, a New Parent Vessel Occlusion Device: A Comparative Study in a Canine Model / A.S. Turk, R.D. Turner, M.I. Chaudry // *Operative Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 69. – P. 20-26.
153. Ugurlucan, M. Treatment of Dacron Grafting Dilatation with Endovascular Stent Grafting. / M. Ugurlucan et al. // *Aorta*. – 2016. – Vol. 4. – № 5. – P. 162-166.
154. Utoh, J. Dilation of gelatin-sealed knitted dacron prosthesis. / J. Utoh, H. Goto, H. Obayashi et al. // *The Journal of cardiovascular surgery*. – 1996. – Vol. 37. – № 4. – P. 343-344.
155. Vanttinen, E. Postoperative changes in bypass vein grafts and collateral arteries after femoropopliteal arterial reconstructive surgery. / E. Vanttinen // *Acta chirurgica Scandinavica*. – 1975. – Vol. 141. – № 8. – P. 731-738.

156. Vargas, L.L. The use of nylon net for the external support of blood vessel grafts and aneurysms. / L.L. Vargas, R.A. Deterling // *Surgery*. – 1953. – Vol. 34. – № 6. – P. 1061-1075.
157. *Vascular Surgery* / Ed. by G. Geroulakos. – London : Springer London, 2003. – 592 p.
158. Walton, K.W. Atherosclerosis in vascular grafts for peripheral vascular disease. Part 1. Autogenous vein grafts. / K.W. Walton, G. Slaney, F. Ashton // *Atherosclerosis*. – 1985. – Vol. 54. – № 1. – P. 49-64.
159. Ward, R. Woven carbon-fibre patch versus Dacron mesh in the repair of experimental defects in the lumbar fascia of rabbits. / R. Ward, R.J. Minns // *Biomaterials*. – 1989. – Vol. 10. – № 6. – P. 425-428.
160. Weese, J.A. De. Aneurysms of venous bypass grafts in the lower extremities. / J.A. De Weese // *The Journal of cardiovascular surgery*. – 1973. – Vol. 17. – № 2. – P. 271-273.
161. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies / WHO Expert Consultation // *The Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – № 9403. – P. 157-163.
162. Wierzyk, A. Transcatheter closure of ventricular septal defects with nitinol wire occluders of type patent ductus arteriosus. / A. Wierzyk, M. Szkutnik, R. Fiszer et al. // *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. – 2014. – Vol. 10. – № 1. – P. 21-25.
163. Willigendael, E.M. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. / E.M. Willigendael, J.A.W. Teijink, M.L Bartelink et al. // *Journal of vascular surgery*. – 2005. – Vol. 42. – № 1. – P. 67-74.
164. Yang, J. Transcatheter Versus Surgical Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defects in Children / J. Yang, L. Yang, S. Yu et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 12. – P. 1159-1168.
165. Zhou, T. Transcatheter Closure vs Surgical Closure of Ventricular Septal Defect in China: A Meta-Analysis / T. Zhou, Y. Luo, X. Zhou et al. // *Cross-Cultural Communication*. – 2015. – Vol. 11. – № 9. – P. 57-65.

166. Zhou, Y. A new coated nitinol occluder for transcatheter closure of ventricular septal defects in a canine model. / Y. Zhou, F. Chen, X. Huang et al. // *BioMed research international*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-7.
167. Zilla, P. Constrictive external nitinol meshes inhibit vein graft intimal hyperplasia in nonhuman primates / P. Zilla, P. Human, M. Wolf et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 136. – № 3. – P. 717-725.
168. Zilla, P. Knitted nitinol represents a new generation of constrictive external vein graft meshes / P. Zilla, L. Moodley, M.F. Wolf et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2011. – Vol. 54. – № 5. – P. 1439-1450.
169. Zilla, P. Utilization of shape memory in external vein-graft meshes allows extreme diameter constriction for suppressing intimal hyperplasia: A non-human primate study / P. Zilla, M. Wolf, N. Rafiee et al. // *Journal of Vascular Surgery*. – 2009. – Vol. 49. – № 6. – P. 1532-1542.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Формула и процесс расчета выборки

$$N_1 = \left\{ z_{1-\alpha/2} * \sqrt{\bar{p} * \bar{q} * \left(1 + \frac{1}{k}\right)} + z_{1-\beta} * \sqrt{p_1 * q_1 + \left(\frac{p_2 * q_2}{k}\right)} \right\}^2 / \Delta^2$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + kp_2}{1 + K}$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

$$N_1 = \left\{ 1.96 * \sqrt{0.095 * 0.905 * \left(1 + \frac{1}{1}\right)} + 0.84 * \sqrt{0.19 * 0.81 + \left(\frac{0 * 1}{1}\right)} \right\}^2 / 0.19^2$$

$$N_1 = 36$$

$$N_2 = K * N_1 = 36$$

p_1, p_2 – заболеваемость в группах 1 и 2; $\Delta = |p_2 - p_1|$ – абсолютная разница между двумя пропорциями; N_1 – размер выборки для группы №1; N_2 – размер выборки для группы №2; α – вероятность ошибки типа I; β – вероятность ошибки типа II; Z – константа для заданного α и β ; K – отношение размера выборки к отношению группы № 2 к группе № 1.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Интерпретация значений индекса массы тела ВОЗ (2004г.)**

ИМТ, кг/м²	Характеристика
Менее 16	Недостаточная масса тела III степени (тяжелая)
16 – 16,99	Недостаточная масса тела II степени (умеренная)
17 – 18,49	Недостаточная масса тела I степени (легкая)
18,5 – 24,9	Нормальная масса тела
25 – 29,9	Избыточная масса тела
30 – 34,9	Ожирение I степени (легкое)
35 – 39,9	Ожирение II степени (умеренное)
40 и более	Ожирение III степени (тяжелое)

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Классификация хронической ишемии нижних конечностей по
А.В.Покровскому**

Стадия	Название	Клиническая картина
I	Асимптомная	Чувство похолодания, бледность нижних конечностей
IIa	Невыраженная-легкая перемежающаяся хромота	Боли в нижних конечностях при прохождении 200 – 1000 м
IIb	Умеренная перемежающаяся хромота	Боли в нижних конечностях при прохождении 50 – 200 м
III	Выраженная перемежающаяся хромота; боли покоя	Боли в нижних конечностях по ночам, в покое, при прохождении менее 50 м
IV	Язва или гангрена	Сильные боли в нижних конечностях, трофические язвы