

На правах рукописи

Виноградов Сергей Андреевич

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ВЕНОЗНОЙ СТЕНКИ В АРТЕРИАЛЬНОМ РУСЛЕ
ПОСЛЕ АУТОВЕНОЗНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ
НА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Пшенников Александр Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Аракелян Валерий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хирургии артериальной патологии

Бредихин Роман Александрович, доктор медицинских наук, доцент, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Межрегиональный клинико-диагностический центр», заведующий отделением сосудистой хирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2023 года в ___ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболевания периферических артерий (ЗПА) в структуре сердечно-сосудистой патологии уступают только поражению коронарного и каротидного бассейнов и составляют в популяции более 10% (Criqui M.H. et al., 2015; Fowkes F.G.R. et al., 2017). Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является наиболее драматичным финалом облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, обуславливая высокую смертность и инвалидизацию трудоспособного населения (Покровский А.В. и соавт., 2018; Conte M.S. et al., 2019). Лечение данной категории больных является актуальной медико-социальной проблемой современной медицины, поскольку, по данным крупных популяционных исследований, примерно каждый четвертый больной с КИНК переносит большую ампутацию конечности в течение 5 лет (Sigvant B. et al., 2016; Desai U. et al., 2021).

До сих пор в сосудистой хирургии стоит проблема выбора трансплантата для реконструктивных операций. Данное обстоятельство обусловлено большим числом тромботических осложнений в послеоперационном периоде (Казаков Ю.И. и соавт., 2014). Использование большой подкожной вены (БПВ) в качестве шунта остается «золотым стандартом» открытой реконструктивной сосудистой хирургии при протяженной окклюзии поверхностной бедренной артерии (ПБА) (Покровский А.В. и соавт., 2018; Aboyans V. et al., 2018; Бокерия Л.А. и соавт., 2019; Conte M.S. et al., 2019; Lawaetz M. et al., 2020).

В настоящее время аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) выполняется по методикам: «in situ», реверсированной и нереверсированной вены. Аутовена имеет существенное преимущество по проходимости и сохранности конечности перед синтетическими протезами в отдаленном послеоперационном периоде, однако не решает всех проблем реконструктивной сосудистой хирургии (Ambler G.K. et al., 2018; Almasri J. et al., 2019; Dalmia V. et al., 2022). Частота тромбоза БПШ при использовании аутовены составляет до 5% в раннем послеоперационном периоде, до 14%

через 1 год и до 28% через 5 лет, а при использовании синтетического протеза из политетрафторэтилена (ПТФЕ) – до 7%, 23% и 49% соответственно (Ziegler K.R. et al., 2011).

На сегодняшний день нет ответа на вопрос, какая методика аутовенозного шунтирования эффективнее. Долгие годы «золотым стандартом» оставалась методика «in situ» (Покровский А.В., 2004; Sidawy A.P. et al., 2018). Тем не менее, экспериментальные и клинические исследования прошлого века, сравнивающие гистологические, биохимические и гемодинамические характеристики венозных шунтов, не продемонстрировали никаких доказательств о преимуществах одного метода аутовенозного шунтирования по сравнению с другим (Watelet J. et al., 1997). Показаний или критериев выбора в пользу той или иной методики до сих пор не существует. Все больше сторонников в настоящее время обретают методики реверсированного и нереверсированного аутовенозного шунтирования (Суковатых Б.С. и соавт., 2016; Закеряев А.Б. и соавт., 2022; Chang H. et al., 2022; Troisi N. et al., 2023).

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей путем оптимизации выбора метода бедренно-подколенного шунтирования на основании морфологического и функционального состояния эндотелия.

Задачи исследования

1. Сравнить результаты хирургического лечения больных с бедренно-подколенным шунтированием аутовеной и синтетическим протезом.

2. Количественно оценить биохимические маркеры функционального состояния эндотелия (оксида азота, эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста – А, тромбомодулина и фибронектина) у больных с шунтированием артерий бедренно-подколенного сегмента с помощью аутовены и синтетического протеза в различные сроки после оперативного вмешательства.

3. Сравнить динамику биохимических маркеров функционального состояние эндотелия у больных с аутовенозным шунтированием по методике реверсированной вены и «in situ».

4. Изучить влияние биохимических маркеров функционального состояние эндотелия в качестве предикторов дезадаптивного ремоделирования стенки венозного шунта.

5. Разработать алгоритм персонафицированного подхода в реваскуляризации артерий бедренно-подколенного сегмента с учетом особенностей морфологического и функционального состояния эндотелия.

Научная новизна исследования

Впервые у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей проведена комплексная оценка морфологического и функционального состояния эндотелия в послеоперационном периоде при бедренно-подколенном шунтировании с помощью реверсированной вены, аутовены «in situ» и синтетического протеза. Произведена оценка результатов хирургического лечения пациентов с бедренно-подколенным шунтированием в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Впервые проведено сравнение динамики биохимических маркеров функционального состояния эндотелия после аутовенозного шунтирования «in situ» и реверсированной веной. Впервые определены предикторы дезадаптивного ремоделирования венозной стенки в артериальном русле и развития послеоперационных осложнений аутовенозных реконструктивных операций. Разработан алгоритм персонафицированного подхода, который позволяет оптимизировать выбор метода аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования и включает не только технические особенности проведения операции, но и особенности морфологического и функционального состояния эндотелия артериализованной стенки вены.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное изучение морфофункционального состояния эндотелия после аутовенозных реконструктивных операций на артериях

инфраингвинального бассейна позволит расширить представление о патогенетических механизмах артериализации аутовены и определить преимущество той или иной методики аутовенозного шунтирования, а также выявить предикторы развития послеоперационных осложнений. Полученные в ходе исследования результаты будут использоваться в учебной работе высших медицинских учебных заведений для подготовки специалистов по специальности сердечно-сосудистая хирургия.

Результаты исследования будут применяться в практической работе врача – сердечно-сосудистого хирурга. Выявленные изменения морфологического и функционального состояния эндотелия после реконструктивных операций на артериях бедренно-подколенного сегмента позволят оптимизировать выбор метода аутовенозного шунтирования в повседневной работе и улучшить результаты лечения больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротической этиологии. Выявление предикторов развития послеоперационных осложнений позволит повлиять на лечебную тактику и улучшить результаты лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изучаемые биомаркеры функционального состояния эндотелия (оксид азота, эндотелин-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста – А, тромбомодулин и фибронектин) играют ключевую роль в артериализации венозной стенки в артериальном русле при аутовенозном бедренно-подколенном шунтировании, а также вносят вклад в развитие послеоперационных осложнений, таких как тромбоз шунта, рестеноз зоны реконструкции и прогрессирование атеросклероза.

2. Изучаемые методики аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования («in situ» и реверсированное) отличаются динамикой изучаемых биомаркеров функционального состояния эндотелия в послеоперационном периоде, что обуславливает различия в интенсивности и длительности повреждения и ремоделировании венозной стенки.

3. Высокий уровень тромбомодулина в течение первого месяца и низкий уровень VEGF-A и FN в течение трех месяцев, а также высокий уровень ET-1 и низкий NO в течение 12 месяцев ассоциируются с дезадаптивным ремоделированием стенки венозного шунта в послеоперационном периоде и являются предикторами развития рестеноза и тромбоза шунта.

4. Аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование «in situ» у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей является операцией выбора и позволяет улучшить результаты лечения в отдаленном послеоперационном периоде.

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Основные результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница», отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и отделения дневного стационара сосудистой хирургии ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», а также учебную работу кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных лабораторных (иммуноферментный анализ, патогистологический метод, иммуногистохимия) и инструментальных (ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование, аортоартериография) методов исследования и современных методов статистической обработки данных.

Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на XXXIV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах» (Ярославль, 2018); IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2018); XXIV

Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018); Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора Анатолия Леоновича Гущи (Рязань, 2019); Научно-практической конференции «Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи» (Рязань, 2019); XXIII Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2019); XXXV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» (Санкт-Петербург, 2019); Выездном Пленуме Российского общества хирургов и XIX Съезде хирургов Дагестана (Махачкала, 2019); VI съезде хирургов Юга России с международным участием, посвященном 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора П.П. Коваленко (Ростов-на-Дону, 2019); XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2019); VIII международном молодежном конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения 2019» (Санкт-Петербург, 2019); VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2020); XXVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2020); Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (Рязань, 2020); XXXVI Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» (Казань, 2021).

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном участии и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач, до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнил сбор всех материалов, осуществлял оценку результатов исследования, сформировал базу данных и проводил дальнейший

анализ ее результатов. Все собранные данные использованы при проведении статистического анализа и являются достоверными.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 23 научные работы, из них 3 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 217 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 92 рисунками и диаграммами, 27 таблицами, 3 клиническими примерами. Список литературы содержит 313 источников, из которых 40 отечественных и 273 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – отделениях сосудистой хирургии ГБУ РО «ОКБ» и ГБУ РО «ОККД» в период с 2018 по 2020 г. По дизайну исследование организовано как открытое, проспективное, нерандомизированное, в параллельных группах; одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (№3, от 04.10.2018г) и выполнено в рамках гранта РФФИ №18-315-00129 и стипендии Президента Российской Федерации № СП-2164.2018.4.

В исследование включено 120 пациентов с КИНК (III – IV стадия хронической ишемии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна) атеросклеротической этиологии. Средний возраст составил $64,2 \pm 6,9$ года. По гендерному признаку преобладали мужчины – 102 (85%).

В зависимости от метода хирургического лечения пациенты были разделены на три группы:

1. Группа А – аутовенозное БПШ по методике «in situ» (n = 40);
2. Группа В – аутовенозное БПШ реверсированной веной (n = 40);
3. Группа С (контроль) – БПШ синтетическим протезом ПТФЭ (n = 40).

Клиническая и ангиологическая характеристики пациентов в исследуемых группах представлены в Таблицах 1 и 2.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

Показатель, единица измерения	Группа А	Группа В	Группа С	p-value
Тип трансплантата	Аутовена «in situ»	Реверсированная аутовена	Синтетический протез	-
Количество, n	40	40	40	-
Возраст, годы	64,7 ± 8,0	64,3 ± 5,3	63,5 ± 7,3	0.602
Мужчины, n (%)	35 (87,5%)	36 (90%)	31 (77,5%)	0.254
Женщины, n (%)	5 (12,5%)	4 (10%)	9 (22,5%)	0.254
Стадия хронической ишемии по классификации А.В. Покровского - Фонтейна				
III стадия, n (%)	14 (35%)	19 (47,5%)	24 (60%)	0.082
IV стадия, n (%)	26 (65%)	21 (52,5%)	16 (40%)	0.082
Сопутствующая патология				
ИБС, n (%)	21 (52,5%)	14 (35%)	15 (37,5%)	0.229
НСРП, n (%)	4 (10%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	0.897
ГБ, n (%)	30 (75%)	27 (67,5%)	28 (70%)	0.755
ЦВБ, n (%)	7 (20%)	5 (12,5%)	4 (10%)	0.604
СД, n (%)	9 (22,5%)	3 (7,5%)	7 (17,5%)	0.174

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; НСРП – нарушение сердечного ритма и проводимости; ГБ – гипертоническая болезнь; ЦВБ – цереброваскулярные болезни; СД – сахарный диабет

Таблица 2 – Ангиологическая характеристика пациентов

Показатель, единица измерения	Группа А	Группа В	Группа С	p-value
Локализация дистального анастомоза				
Выше щели коленного сустава, n (%)	23 (57,5%)	24 (60%)	29 (72,5%)	0.329
Ниже щели коленного сустава, n (%)	17 (42,5%)	16 (40%)	11 (27,5%)	0.329
Анатомическая характеристика				
Поражение артерий притока, n (%)	7 (17,5%)	13 (32,5%)	12 (30%)	0.267
Поражение артерий оттока, n (%)	23 (57,5%)	30 (75%)	22 (55%)	0.132
Состояние путей оттока по Rutherford				
Хорошее (≤4 балла), n (%)	17 (42,5%)	10 (25%)	18 (45%)	0.132
Удовлетворительное (>4 и ≤7 баллов), n (%)	21 (52,5%)	26 (65%)	19 (47,5%)	0.269
Плохое (>7 баллов), n (%)	2 (5%)	4 (10%)	3 (7,5%)	0.698
Средний балл оттока по Rutherford, балл	5,28 ± 1,30	5,72 ± 1,32	5,38 ± 1,39	0.270
Ангиологическая характеристика				
Лодыжечно-плечевой индекс	0,27 ± 0,14	0,31 ± 0,16	0,35 ± 0,10	0.083
Минимальный диаметр БПВ, мм	3,91 ± 0,67	3,43 ± 0,44	-	<0.001

Критерии включения в исследование: мужчины или женщины старше 50 лет с протяженной хронической окклюзией ПБА от устья более 20 см (тип D по TASC II) атеросклеротической этиологии и клинической картиной КИНК.

Критерии исключения: возраст младше 50 лет, перемежающаяся хромота, хроническая ишемия иной этиологии, острая артериальная непроходимость, тромбоз шунта, активный онкологический процесс, продленная терапия антикоагулянтами.

С целью оценки функционального состояния эндотелия были определены следующие биохимические показатели в крови: оксид азота (NO), эндотелин-1 (ET-1), эндотелиальный фактор роста сосудов – А (VEGF-A), тромбомодулин (TM), фибронектин (FN), определение которых производили при включении (до операции), на 1 и 10 сутки, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции.

После операции больные также подвергались оценке ангиологического и клинического статуса, а также измерению лодыжечно-плечевого индекса и ультразвукового дуплексного сканирования зоны реконструкции согласно дизайну исследования. Первичными конечными точками являлись: тромбоз шунта, большая ампутация и смерть от любых причин. Вторичными точками: развитие рестеноза и прогрессирование заболевания.

При повторных операциях производился забор стенки аутовенозного шунта ($n = 7$) для патоморфологического исследования.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Microsoft Office Excel (версия 16.13.1) и JAMOVI (версия 1.6.23.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты хирургического лечения в исследуемых группах

В раннем послеоперационном периоде частота местных осложнений и результаты лечения достоверно не различались в группах ($p > 0.05$), системных осложнений не зарегистрировано. Однолетняя летальность составила 3,3%. Показатели лечения через 12 месяцев после операции были выше в группе А – первичная проходимость составила 87,4% ($p = 0.446$), вторичная проходимость 97,5% ($p = 0.041$) и сохранность конечности 95% ($p = 0.332$) (Рисунок 1).

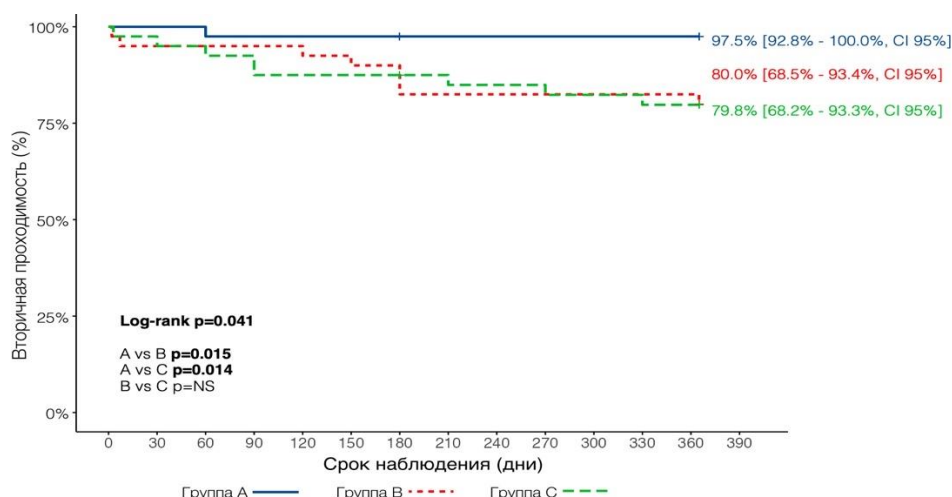


Рисунок 1 – Анализ Каплан-Мейера вторичной проходимости шунта

Факторами, ассоциирующимися с неблагоприятными исходами после операции, являются технические ошибки, неудовлетворительное периферическое русло, дистальные шунты и диаметр вены (Таблица 3).

Таблица 3 – Однофакторный регрессионный анализ Кокса

Фактор	Отношение рисков (HR)	p-value
Первичная проходимость		
Плохой отток (более 7 баллов) по Rutherford	6.75 (1.68-27.04, 95% CI)	p=0.007
Диаметр БПВ менее 3,5 мм	3.12 (1.05-9.32, 95% CI)	p=0.041
Вторичная проходимость		
Аутовена «in situ»	0.11 (0.01-0.92, 95% CI)	p=0.041
Дистальный анастомоз ниже щели коленного сустава	2.76 (1.05-7.26, 95% CI)	p=0.039
Плохой отток (более 7 баллов) по Rutherford	14.89 (2.72-81.49, 95% CI)	p=0.002
Сохранность конечности		
Плохой отток (более 7 баллов) по Rutherford	13.64 (2.49-74.66, 95% CI)	p=0.003

Риск потери вторичной проходимости при БПШ «in situ» ниже в 8,6 раз по сравнению с реверсированной веной (HR 8.60 [1.08-68.77, 95% CI], p=0.043) и 8,7 раз – с синтетическим протезом (HR 8.72 [1.09-69.76, 95% CI], p=0.041).

Использование аутовены по методике «in situ» улучшает первичную (HR 0.25 [0.065-0.99, 95% CI], p=0.049), вторичную проходимость (HR 0.05 [0.0046-0.48, 95% CI], p=0.01) и сохранность конечности (HR 0.06 [0.0057-0.68, 95% CI], p=0.023) по сравнению с ПТФЭ протезом при многофакторном анализе.

Динамика показателей функционального состояния эндотелия в исследуемых группах

Исходный уровень изучаемых биомаркеров функционального состояния эндотелия характеризуется высоким ET-1, TM, FN и VEGF-A, а также низким NO по сравнению со здоровыми добровольцами (p<0.05) (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика показателей функционального состояния эндотелия

		NO, нмоль/мг белка	ET-1, пг/мл	TM, пг/мл	VEGF-A, пг/мл	FN, мкг/мл
Норма (n = 10)		2.21 [2.11; 2.29]	1.95 [1.72; 2.38]	1612 [1540; 1819]	92 [75; 111]	230 [213; 240]
ГРУППА А (n = 40)	V0	1.03 [0.96; 1.09]	7.24 [6.00; 8.37]	2573 [2313; 2781]	346 [266; 419]	260 [250; 280]
	V1	1.35 * Δ [1.31; 1.41]	5.83 * Δ [4.88; 6.68]	3760 * Δ [3450; 3895]	226 * Δ [194; 309]	295 * Δ [280; 313]
	V2	1.45 * Δ [1.38; 1.52]	5.09 * Δ [4.46; 5.83]	2916 * Δ [2728; 3153]	759 * Δ [582; 837]	275 * Δ [260; 283]
	V3	1.29 * Δ [1.24; 1.33]	4.78 * Δ [4.23; 5.33]	2524 Δ [2313; 2700]	389 * Δ [350; 448]	270 Δ [250; 280]
	V4	1.26 * Δ [1.20; 1.33]	5.38 * Δ [4.88; 6.04]	2326 * Δ [2196; 2468]	272 * Δ [235; 308]	280 * Δ [265; 325]
	V5	1.19 * Δ [1.14; 1.23]	5.98 * Δ [5.48; 6.61]	1923 * Δ [1855; 2061]	301 * Δ [268; 333]	300 * [280; 320]
	V6	1.06 * Δ [1.00; 1.13]	6.44 * Δ [6.12; 6.87]	2013 * Δ [1959; 2158]	320 Δ [289; 365]	310 * [290; 333]
ГРУППА В (n = 40)	V0	1.04 [0.95; 1.12]	7.00 [6.18; 7.62]	2418 [2330; 2555]	386 [340; 421]	250 [238; 270]
	V1	1.25 * Δ [1.18; 1.30]	6.82 [6.30; 7.39]	3174 * Δ [2728; 3751]	202 * Δ [183; 256]	315 * Δ [280; 333]
	V2	1.56 * Δ [1.49; 1.61]	6.52 * [5.96; 7.04]	3465 * Δ [3160; 3928]	447 * Δ [387; 489]	305 * [290; 320]
	V3	1.60 * Δ [1.51; 1.70]	5.67 * Δ [5.10; 5.98]	2898 * Δ [2613; 3043]	778 * Δ [722; 838]	290 * Δ [280; 308]
	V4	1.23 * Δ [1.16; 1.36]	7.04 Δ [6.82; 7.63]	2346 * Δ [2183; 2503]	560 * Δ [503; 631]	280 * Δ [270; 290]
	V5	1.15 * Δ [1.09; 1.20]	7.27 [7.00; 7.58]	2379 * Δ [2299; 2516]	451 * Δ [406; 485]	300 * Δ [280; 310]
	V6	0.97 * Δ [0.90; 1.03]	7.32 [6.99; 7.79]	2114 * Δ [2000; 2187]	365 Δ [324; 403]	305 * [290; 320]
ГРУППА С (n = 40)	V0	0.99 [0.92; 1.06]	6.39 [5.95; 7.28]	2148 [1971; 2223]	363 [292; 406]	260 [240; 273]
	V1	0.94 * Δ [0.88; 1.01]	7.50 * Δ [6.58; 7.81]	2290 * Δ [2144; 2349]	545 * Δ [479; 619]	275 * Δ [260; 293]
	V2	0.97 * [0.91; 1.00]	6.78 Δ [6.15; 7.02]	2215 * [2145; 2325]	602 * Δ [556; 644]	280 * [270; 300]
	V3	1.02 Δ [0.97; 1.06]	6.22 Δ [5.92; 6.63]	2170 Δ [2102; 2233]	477 * Δ [422; 519]	270 Δ [250; 290]
	V4	0.98 [0.91; 1.04]	7.06 * Δ [6.78; 7.23]	2165 [2129; 2246]	406 * Δ [362; 442]	275 * Δ [260; 293]
	V5	0.96 Δ [0.91; 1.00]	6.98 * [6.76; 7.38]	2195 [2130; 2249]	417 * [381; 474]	285 * Δ [270; 300]
	V6	0.93 * Δ [0.86; 0.98]	7.27 * [6.85; 7.53]	2197 * [2132; 2257]	402 * [362; 431]	290 * [278; 310]

Примечание: * – статистически значимое отличие от V0 (p<0.05);

Δ – статистически значимое отличие от предыдущего периода времени (p<0.05)

Изменения функционального состояния эндотелия после аутовенозного шунтирования включают нормализацию маркеров эндотелиальной дисфункции. В группе А NO увеличивается на 41% на 10 сутки, а ET-1 снижается на 34% в течение 1 месяца и между ними определяется обратная корреляция на 1 сутки ($r_s=-0.433$, $p<0.001$) и через 10 дней ($r_s=-0.353$, $p=0.001$). В группе В NO увеличивается на 54%, а ET-1 снижается на 19% в течение 1 месяца. Весь период наблюдения ET-1 в группе В выше по сравнению с группой А ($p<0.001$). С 3 месяца в группе В изменения функционального состояния эндотелия характеризуются прогрессированием эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует увеличение ET-1 и снижение NO, а также обратная корреляция между ними ($r_s=-0.742$, $p<0.001$).

Являясь маркером повреждения эндотелия, ТМ увеличивается на 46% на 1 сутки в группе А ($p<0.001$) и на 43% на 10 сутки в группе В ($p<0.001$). В течение 1 месяца ТМ достоверно выше в группе В ($p<0.001$) и достигает значений группы А только через 3 месяца ($p>0.05$). Увеличение ТМ в 1 месяц ($p<0.001$), снижение VEGF-А на 48% на 1 сутки ($p<0.001$), а также выявленная между ними обратная корреляция на 1 сутки ($r_s=-0.469$; $p<0.001$) в группе В указывают на более интенсивное и длительное повреждение эндотелия. О более интенсивном повреждении свидетельствует увеличение FN на 26% на 1 сутки ($p=0.038$), умеренная прямая корреляция с ТМ ($r_s=+0.514$, $p<0.001$) и обратная корреляция с VEGF-А ($r_s=-0.685$, $p<0.001$) на 1 сутки в группе В.

Повреждение эндотелия приводит к нарушению тромборезистентности венозной стенки, что предрасполагает к тромбозу шунта в раннем послеоперационном периоде. Частичное восстановление тромборезистентности происходит к 1 месяцу в группе А ($p<0.001$) и к 3 месяцу в группе В ($p<0.001$). На данном этапе дезадаптивному ремоделированию вены и тромбозу шунта препятствует высокий NO, который в группе А повышается на 41% на 10 сутки ($p<0.001$) и имеет умеренную корреляцию с ТМ на 1 сутки ($r_s=+0.673$, $p<0.001$), а в группе В увеличивается на 54% к 1 месяцу ($p<0.001$) и имеет более слабую корреляцию с ТМ на 1 сутки ($r_s=+0.367$, $p<0.001$).

VEGF-A, являясь маркером выживаемости эндотелиоцитов, снижается на 35% в группе А ($p < 0.001$) и на 48% в группе В ($p < 0.001$) на 1 сутки и достоверно не различается между группами А и В ($p = 0.153$). Снижение VEGF-A в 1 сутки происходит в результате повреждения эндотелия, что подтверждается корреляцией с ТМ в группе А ($r_s = -0.559$; $p < 0.001$) и группе В ($r_s = -0.469$; $p < 0.001$). Максимальное увеличение VEGF-A происходит на 236% на 10 сутки в группе А ($p < 0.001$) и на 285% через 1 месяц в группе В ($p < 0.001$). Увеличение VEGF-A происходит в результате активации пролиферации эндотелиоцитов, направленной на реэндотелизацию и образование неоинтимы, которая интенсивней в группе В. Уровень VEGF-A с 1 по 6 месяцев после операции выше в группе В ($p < 0.001$) и только к 12 месяцам достигает значений группы А ($p = 0.004$). VEGF-A индуцирует выработку NO, о чем свидетельствует выявленная прямая корреляция в группе А на 10 сутки ($r_s = +0.564$) и через 1 месяц ($r_s = +0.758$); в группе В на 10 сутки ($r_s = +0.828$), через 1 ($r_s = +0.392$) и 3 ($r_s = +0.695$), 6 ($r_s = +0.456$) и 12 месяцев ($r_s = +0.445$) ($p < 0.001$).

Уровень FN увеличивается на 13% в группе А ($p < 0.001$) и 26% в группе В на 1 сутки ($p < 0.001$). На протяжении 1 месяца FN выше в группе В ($p < 0.001$). Динамика FN указывает на более интенсивное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса и пролиферацию ГМК в группе В и продолжается до 3 месяцев ($p < 0.001$). Прямая корреляция с NO на 1 сутки в группе А ($r_s = +0.413$, $p < 0.001$) и группе В ($r_s = +0.357$, $p = 0.001$), подтверждает влияние NO как маркера ремоделирования венозной стенки в раннем послеоперационном периоде. Степень ремоделирования стенки шунта зависит от повреждения, о чем свидетельствует корреляция с ТМ ($r_s = +0.514$, $p < 0.001$), а также с VEGF-A ($r_s = -0.685$, $p < 0.001$) в группе В на 1 сутки.

Восстановление функционального состояния эндотелия при артериализации аутоветвей происходит в течение 6 месяцев. В этот период больные подвержены наибольшему риску осложнений со стороны шунта, что обусловлено повреждением, нарушением тромборезистентности, активацией пролиферативных процессов, воспаления и ремоделирования стенки шунта.

Предикторы дезадаптивного ремоделирования аутовенозного шунта

Достоверных различий в частоте рестеноза ($p=0.923$) и прогрессирования атеросклероза ($p=0.812$) в исследуемых группах через 12 месяцев не получено (10% и 7,5% в группе А; 12,5% и 5% в группе В; 12,5% и 10% в группе С). У больных с дезадаптивным ремоделированием аутовены в группе А ($n = 6$) и В ($n = 9$) после операции регистрировались более высокий уровень ТМ в течение 1 месяца, низкий VEGF-А в течение 3 месяцев, низкий FN с 1 по 3 месяцы, а также высокий ET-1 с 1 по 12 месяцы и низкий NO в течение 12 месяцев.

Методом ROC-анализа определены пороговые значения изучаемых биомаркеров функционального состояния эндотелия, ассоциирующихся с повышенным риском дезадаптивного ремоделирования венозного шунта в послеоперационном периоде в группах А и В (Таблицы 5 и 6).

Таблица 5 – ROC-анализ биохимических маркеров функционального состояния эндотелия при дезадаптивном ремоделировании аутовены в группе А

Период	Пороговое значение биомаркера в точке cut-off	Индекс Юдена	AUC	95% ДИ	Sp., %	Se., %	p-value
1 сутки	NO \leq 1.34 нмоль/мг белка	0.765	0.922	0.5; 0.97	100	76	0.019
	TM \geq 3799 пг/мл	0.706	0.887	0.33; 1.0	71	100	0.017
10 сутки	NO \leq 1.35 нмоль/мг белка	0.804	0.973	0.67; 0.97	83	97	0.025
1 месяц	NO \leq 1.27 нмоль/мг белка	0.569	0.816	0; 1.0	83	74	0.039
	TM \geq 2798 пг/мл	0.804	0.931	0.5; 0.97	97	83	0.012
	ET-1 \geq 5.21 пг/мл	0.539	0.811	0.17; 1.0	71	83	0.023

Таблица 6 – ROC-анализ биохимических маркеров функционального состояния эндотелия при дезадаптивном ремоделировании аутовены в группе В

Период	Пороговое значение биомаркера в точке cut-off	Индекс Юдена	AUC	95% ДИ	Sp., %	Se., %	p-value
1 сутки	NO \leq 1.18 нмоль/мг белка	0.681	0.844	0.56; 1.0	78	90	0.008
	TM \geq 3907 пг/мл	0.380	0.735	0.22; 1.0	94	44	0.013
10 сутки	NO \leq 1.52 нмоль/мг белка	0.897	0.944	0.67; 0.93	100	90	0.002
	TM \geq 3971 пг/мл	0.598	0.877	0.56; 0.97	93	67	0.004
	VEGF-A \leq 385.9 пг/мл	0.734	0.946	0.78; 0.97	78	97	0.008
1 месяц	ET-1 \geq 5.62 пг/мл	0.621	0.799	0.22; 0.9	62	100	0.013
	TM \geq 3114 пг/мл	0.556	0.828	0.44; 1.0	100	56	0.013
	VEGF-A \leq 721.0 пг/мл	0.743	0.889	0.67; 0.97	78	97	0.007

Примечание. AUC – площадь под кривой; Sp – специфичность; Se – чувствительность

Отношение шансов развития дезадаптивного ремоделирования аутовены при значениях выявленных предикторов представлено в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Предикторы дезадаптивного ремоделирования в группе А

Период	Показатель	Отношение шансов (OR)	p-value
1 сутки	NO \leq 1.34 нмоль/мг белка	23.40 [1.22-450.86, 95% CI]*	p=0.037
	TM \geq 3799 пг/мл	34.90 [1.79-681.12, 95% CI]*	p=0.019
10 сутки	NO \leq 1.35 нмоль/мг белка	51.67 [6.01-1196.39, 95% CI]	p=0.002
1 месяц	NO \leq 1.27 нмоль/мг белка	10.45 [1.46-213.53, 95% CI]	p=0.042
	ET-1 \geq 5.21 пг/мл	12.00 [1.66-246.00, 95% CI]	p=0.032
	TM \geq 2798 пг/мл	165.00 [13.50-6542.77, 95% CI]	p=0.001

Таблица 8 – Предикторы дезадаптивного ремоделирования в группе В

Период	Показатель	Отношение шансов (OR)	p-value
1 сутки	NO \leq 1.18 нмоль/мг белка	23.62 [4.15-205.31, 95% CI]	p=0.001
	TM \geq 3907 пг/мл	11.60 [1.80-102.50, 95% CI]	p=0.014
10 сутки	NO \leq 1.52 нмоль/мг белка	107.67 [5.28-2195.84, 95% CI]*	p=0.002
	TM \geq 3971 пг/мл	27.00 [4.28-260.67, 95% CI]	p=0.001
	VEGF-A \leq 385.9 пг/мл	47.25 [6.90-550.86, 95% CI]	p<0.001
1 месяц	ET-1 \geq 5.62 пг/мл	30.57 [1.62-576.76, 95% CI]*	p=0.023
	TM \geq 3114 пг/мл	72.11 [3.38-1538.45, 95% CI]*	p=0.006
	VEGF-A \leq 721.0 пг/мл	98.00 [10.97-2463.99, 95% CI]	p<0.001

Примечание: * – OR с поправкой Холдейн-Энскомб.

Патоморфологические изменения артериализованной вены

Выявленные патоморфологические изменения являются схожими при дезадаптивном ремоделировании вены реверсированной и «in situ» и включают: воспаление стенки, повреждение эндотелия с формированием мозаичного монослоя; пролиферацию эндотелиоцитов, направленную на реэндотелизацию просвета; повреждение гладкомышечных клеток t. media; утолщение стенки в результате неоинтимальной фиброзной и гладкомышечной гиперплазии; ремоделирование соединительнотканного и эластического матрикса и фиброзную перестройку стенки вены (Рисунок 2).

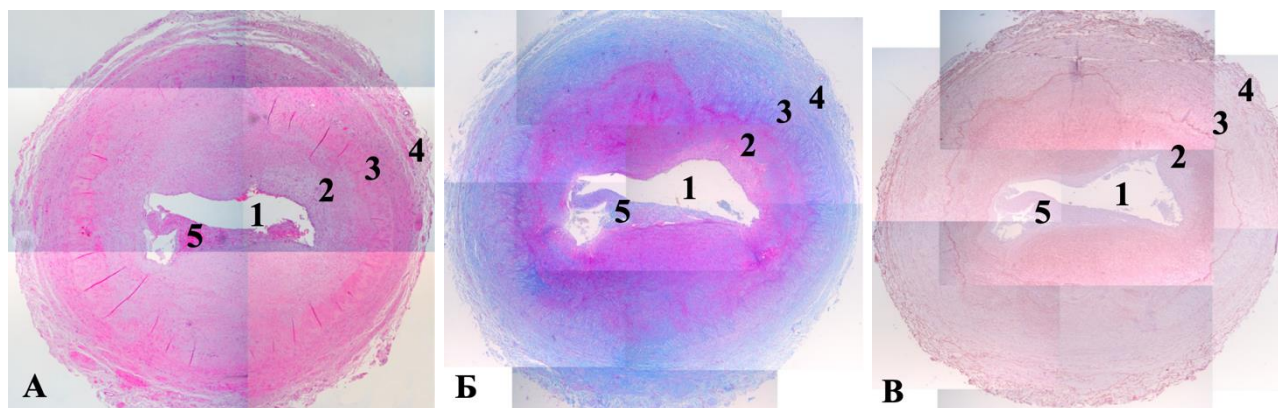


Рисунок 2 – Стенка реверсированной вены через 6 месяцев

Примечание: 1 – просвет, 2 – t. intima, 3 – t. media, 4 – t. adventitia, 5 – пристеночный тромб.

Окраска: А – гематоксилин-эозин, Б - по Маллори; В - орсеин; ув. x4

Персонализированный алгоритм выбора метода шунтирования

На основании результатов исследования был составлен алгоритм выбора трансплантата при БПШ у пациентов с КИНК, на основании которого операцией выбора является методика «in situ» (Рисунок 3).

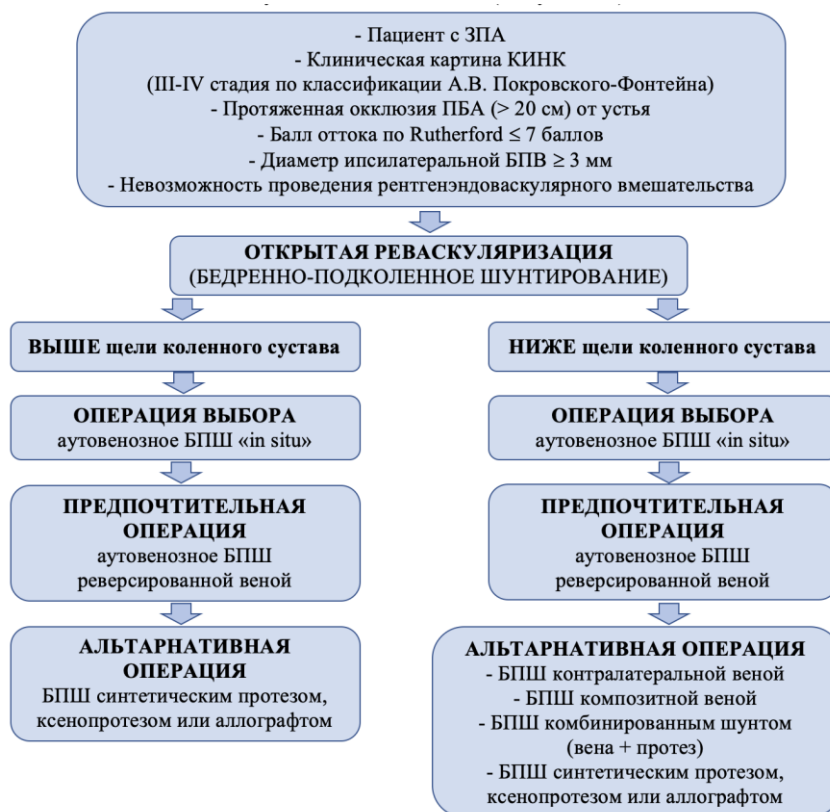


Рисунок 3 – Алгоритм выбора трансплантата для шунтирования

Таким образом, полученные данные позволяют расширить практические и теоретические знания о механизмах адаптации венозной стенки в артериальном русле, что имеет важное значение для решения проблемы выбора трансплантата во время сосудистых операций.

ВЫВОДЫ

1. Однолетняя вторичная проходимость бедренно-подколенного шунта аутовеной по методике «in situ» достоверно выше, чем реверсированной веной ($p=0.015$) и синтетическим протезом ($p=0.014$) и составляет 97,5% ($p=0.041$). Риск тромбоза шунта и необходимость в повторной реваскуляризации достоверно выше в 8,6 раз при шунтировании реверсированной веной (HR 8.60 [1.08-68.77, 95% CI], $p=0.043$) и в 8,7 раз – синтетическим протезом (HR 8.72 [1.09-69.76, 95% CI], $p=0.041$) по сравнению с аутовеной «in situ».

2. Изменения функционального состояния эндотелия при артериализации аутовены «in situ» включают статистически значимое снижение VEGF-A на 35% ($p < 0.001$), увеличение TM на 46% ($p < 0.001$) и FN на 13% ($p < 0.001$) на 1 сутки; увеличение NO на 41% ($p < 0.001$) и VEGF-A на 236% ($p < 0.001$) на 10 сутки, а также снижение ET-1 на 34% ($p = 0.001$) через 1 месяц. При артериализации реверсированной аутовены изменения функционального состояния эндотелия включают статистически значимое снижение VEGF-A на 48% ($p < 0.001$) и увеличение FN на 26% ($p < 0.001$) на 1 сутки; увеличение TM на 43% ($p < 0.001$) на 10 сутки, увеличение NO на 54% ($p < 0.001$) и VEGF-A на 285% ($p < 0.001$), а также снижение ET-1 на 19% ($p = 0.001$) через 1 месяц после оперативного вмешательства.

3. Восстановление функционального состояния эндотелия при артериализации аутовенозного шунта происходит в период с 3 до 6 месяцев после операции. Реверсированные венозные трансплантаты подвержены более интенсивному и длительному повреждению и ремоделированию в отличие от шунтов «in situ». Повреждение эндотелия и нарушение тромборезистентности реверсированной вены происходит с большей интенсивностью в течение 1 месяца ($p < 0.001$). Частичное восстановление тромборезистентности реверсированной вены наступает через 3 месяца ($p < 0.001$). Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса реверсированной вены продолжается до 3 месяцев ($p < 0.001$), а реэндотелизация и формирование неоинтимы – до 6 месяцев ($p < 0.001$). С 3 месяца после аутовенозного реверсированного шунтирования отмечаются изменения функционального состояния эндотелия, которые указывают на прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

4. Предикторами дезадаптивного ремоделирования аутовены «in situ» в послеоперационном периоде являются: уровень NO ≤ 1.34 нмоль/мг белка ($p = 0.037$) и TM ≥ 3799 пг/мл ($p = 0.019$) на 1 сутки; уровень NO ≤ 1.35 нмоль/мг белка ($p = 0.002$) на 10 сутки; уровень NO ≤ 1.27 нмоль/мг белка ($p = 0.042$), ET-1 ≥ 5.21 пг/мл ($p = 0.032$) и TM ≥ 2798 пг/мл ($p = 0.001$) через 1 месяц. Предикторами дезадаптивного ремоделирования реверсированной аутовены в

послеоперационном периоде являются: уровень NO \leq 1.18 нмоль/мг белка ($p=0.001$) и TM \geq 3907 пг/мл ($p=0.014$) на 1 сутки; уровень NO \leq 1.52 нмоль/мг белка ($p=0.002$), TM \geq 3971 пг/мл ($p=0.001$) и VEGF-A \leq 385.9 пг/мл ($p<0.001$) на 10 сутки; уровень ET-1 \geq 5.62 пг/мл ($p=0.023$), TM \geq 3114 пг/мл ($p=0.006$) и VEGF-A \leq 721.0 пг/мл ($p<0.001$) через 1 месяц.

5. На основании предложенного алгоритма, учитывающего однолетние результаты лечения и комплексную оценку морфофункционального состояния эндотелия в послеоперационном периоде, операцией выбора при реваскуляризации артерий инфраингвинального сегмента является аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование по методике «in situ».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии и критической ишемией нижних конечностей при протяженной окклюзии поверхностной бедренной артерии от устья операцией выбора является аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование по методике «in situ».

2. Выполнение ультразвукового дуплексного сканирования аутовенозного шунта интраоперационно или на 1-3 сутки послеоперационного периода для выявления периоперационных технических ошибок.

3. Диспансерное наблюдение пациентов после аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования должно включать ультразвуковое дуплексное сканирование шунта через 1, 3, 6, 12 месяцев для оценки ремоделирования вены и выявления признаков дезадаптивного ремоделирования.

4. Определение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия (оксид азота, эндотелин-1, тромбомодулин, сосудистый эндотелиальный фактор роста А и фибронектин) целесообразно проводить на 1 и 10 сутки, а также через 1 месяц после операции.

5. При выявлении предикторов дезадаптивного ремоделирования аутовены «in situ» (уровень NO \leq 1.34 нмоль/мг белка и TM \geq 3799 пг/мл на 1

сутки; уровень NO \leq 1.35 нмоль/мг белка на 10 сутки; уровень NO \leq 1.27 нмоль/мг белка, ET-1 \geq 5.21 пг/мл и TM \geq 2798 пг/мл через 1 месяц) или предикторов дезадаптивного ремоделирования реверсированной аутовены (уровень NO \leq 1.18 нмоль/мг белка и TM \geq 3907 пг/мл на 1 сутки; уровень NO \leq 1.52 нмоль/мг белка, TM \geq 3971 пг/мл и VEGF-A \leq 385.9 пг/мл на 10 сутки; уровень ET-1 \geq 5.62 пг/мл, TM \geq 3114 пг/мл и VEGF-A \leq 721.0 пг/мл через 1 месяц) определение биомаркеров функционального состояния эндотелия (оксид азота, эндотелин-1, тромбомодулин, сосудистый эндотелиальный фактор роста А и фибронектин), а также ультразвуковое дуплексное сканирование шунта проводить ежемесячно в течение 6 месяцев после операции.

6. У больных с тромбозом шунта в раннем послеоперационном периоде определение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия (оксид азота, эндотелин-1, тромбомодулин, сосудистый эндотелиальный фактор роста А и фибронектин), а также ультразвуковое дуплексное сканирование шунта показано ежемесячно на протяжении 6 месяцев после операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маркеры артериовенозной дифференцировки эндотелиальных клеток и их влияние на адаптацию аутовенозных кондуитов в реконструктивной хирургии магистральных артерий / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков, **С.А. Виноградов**. – Текст: непосредственный // **Новости хирургии**. – 2019. – Т. 27, №1. – С. 91-100. doi: 10.18484/2305-0047.2019.1.91

2. Аутовенозная реваскуляризация артерий нижних конечностей с вариантной анатомией периферического русла и прогрессирующим течением атеросклеротического процесса / В.А. Юдин, **С.А. Виноградов**, А.А. Крылов, А.А. Герасимов. – Текст: непосредственный // **Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины**. – 2019. – Т. 27, №6. – С. 1093-1097. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1093-1097

3. Роль восстановленных тиолов в адаптации венозного эндотелия при аутовенозной реконструкции артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, Ю.В. Абаленихина, А.С. Пшенников, **С.А. Виноградов**. – Текст: непосредственный // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 86-93. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-86-93

4. Морфологические изменения в артериализованной аутовене / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков [и др.]. – Текст: непосредственный // **Материалы XXXIV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Перспективы развития сосудистой**

хирургии в стране и ее регионах». *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 24, № S3. – С. 212-214. – (Соавт.: Р.В. Деев, **С.А. Виноградов**, А.С. Логвинова).

5. Адаптация венозной стенки к артериальной гемодинамике в реконструктивной сосудистой хирургии / А.С. Пшенников, **С.А. Виноградов**, А.С. Логвинова, Землянухин С.П. – Текст: непосредственный // *Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов РязГМУ им. академика И.П. Павлова «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста»*. – Рязань: РИО РязГМУ, 2018. – С. 105-108.

6. Перспективы Изменение морфологии венозной стенки после аутовенозных реконструктивных операция на магистральных артериях нижних конечностей / **С.А. Виноградов**, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст: непосредственный // *Материалы 24 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2018. – Т. 19, № S6. – С. 249. – (Соавт.: И.А. Сучков, Р.В. Деев, А.С. Логвинова).

7. Гистологические и иммуногистохимические изменения стенки большой подкожной вены в артериальном русле / **С.А. Виноградов**, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст: непосредственный // *Материалы XXIII Ежегодной сессии НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2019. – Т. 20, № S5. – С. 85. – (Соавт.: И.А. Сучков, Р.В. Деев, А.С. Логвинова).

8. Ближайшие результаты аутовенозных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / **С.А. Виноградов**, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков. – Текст: непосредственный // *Материалы XXIII Ежегодной сессии НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2019. – Т. 20, № S5. – С. 85.

9. Аутовенозная реваскуляризация у больных с критической ишемией нижних конечностей / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков, **С.А. Виноградов**. – Текст: непосредственный // *Материалы научно-практической конференции «Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи»*. – Москва, 2019. – С. 110-111.

10. Структурные изменения венозной стенки в артериальном русле / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков [и др.]. – Текст: непосредственный // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора Анатолия Леоновича Гуци*. – Рязань, 2019. – С. 37-40. – (Соавт.: Р.В. Деев, **С.А. Виноградов**).

11. Аутовенозное шунтирование – «золотой стандарт» открытой реконструктивной хирургии / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков [и др.]. – Текст: непосредственный // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора*

Анатолия Леоновича Гущи. – Рязань, 2019. – С. 40-43. – (Соавт.: Р.В. Деев, С.А. **Виноградов**).

12. Дезадаптивное ремоделирование венозной стенки в артериальном русле / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы XXXV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию». Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № S2. – С. 193-195. – (Соавт.: Р.В. Деев, С.А. **Виноградов**, В.А. Самбурин).

13. Морфо-функциональные изменения артериализованной вены / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков, С.А. **Виноградов**. – Текст: непосредственный // Материалы выездного Пленума Российского общества хирургов и XIX Съезда хирургов Дагестана «Актуальные вопросы хирургии». Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 31, № S2. – С. 117-118.

14. Результаты аутовенозных реконструктивных операций с позиции морфо-функционального состояния венозной стенки / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, С.А. **Виноградов**. – Текст: непосредственный // Тезисы VI съезда хирургов Юга России с международным участием, посвященного 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора П.П. Коваленко. Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № S3. – С. 327-328.

15. Изменение функционального состояния эндотелия после аутовенозных реконструктивных операций / С.А. **Виноградов**, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы 25 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2019. – Т. 20, № S11. – С. 97. – (Соавт.: И.А. Сучков, А.А. Никифоров, Ю.В. Абаленихина).

16. Уровень метаболитов оксида азота и VEGF-A плазмы крови у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / Е.Д. Рокунов, С.А. **Виноградов**. – Текст: непосредственный // Тезисы VIII международного молодежного конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» / - СПб, 2019. – С. 54-55.

17. Результаты бедренно-подколенных реконструктивных операций с позиции морфо-функционального состояния эндотелия / А.С. Пшенников, С.А. **Виноградов**, Е.А. Гришунина [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов РязГМУ им. академика И.П. Павлова «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – Рязань: РИО РязГМУ, 2020. – С. 26-30. – (Соавт.: Е.С. Приёмова, А.А. Никифоров).

18. Динамика показателей функционального состояния эндотелия после инфраингвинальных реконструктивных операций у больных с критической ишемией нижних конечностей / С.А. **Виноградов**, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы 26 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева

РАМН. – 2020. – Т. 21, № 6. – С. 121. – (Соавт.: И.А. Сучков, Ю.В. Абаленихина, А.А. Никифоров, Л.В. Никифорова).

19. Ближайшие и отдаленные результаты бедренно-подколенных реконструктивных операций у больных с критической ишемией нижних конечностей / **С.А. Виноградов**, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы 26 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2020. – Т. 21, № 6. – С. 122. – (Соавт.: И.А. Сучков, Е.А. Гришунина, Е.С. Приёмова).

20. Дезадаптивное ремоделирование аутовенозного трансплантата: структурные изменения / **С.А. Виноградов**, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы 26 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2020. – Т. 21, № 6. – С. 122. – (Соавт.: И.А. Сучков, Р.В. Деев, В.А. Самбури).

21. Результаты проходимости аутовены и синтетического протеза в бедренно-подколенной позиции в отдаленном периоде / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, **С.А. Виноградов** [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы Ежегодной научной конференции РязГМУ им. академика И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле. – Рязань, 2020. – С. 77-79. – (Соавт.: И.В. Везенова, Е.С. Приёмова).

22. Морфологические и функциональные изменения венозной стенки, перемещенной в артериальное русло / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, **С.А. Виноградов** [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы Ежегодной научной конференции РязГМУ им. академика И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле. – Рязань, 2020. – С. 80-82. – (Соавт.: Р.В. Деев, А.А. Никифоров, Ю.В. Абаленихина).

23. Результаты бедренно-подколенных реконструктивных операций с позиции морфо-функционального состояния эндотелия / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы XXXVI Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии». Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № S2. – С. 288-292. – (Соавт.: А.А. Никифоров, **С.А. Виноградов**).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БПВ – большая подкожная вена
- БПШ – бедренно-подколенное шунтирование
- ЗПА – заболевания периферических артерий
- КИНК – критическая ишемия нижних конечностей
- ПБА – поверхностная бедренная артерия
- ПТФЭ – политетрафторэтилен
- ЕТ-1 – эндотелин-1
- FN – фибронектин
- NO – оксид азота II
- TM – тромбомодулин
- VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A