

Карпов Вячеслав Владимирович

**Комплексная оценка применения свежезаготовленных гомографтов в
реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей
и постоянного сосудистого доступа для гемодиализа**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Сучков Игорь Александрович**

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, руководитель отдела хирургии артериальной патологии

Чупин Андрей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением сосудистой хирургии

Виноградов Роман Александрович, доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий отделением сосудистой хирургии № 1

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

Защита диссертации состоится «19» декабря 2025 г. в «12» часов 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 библиоцентре ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Число больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей неуклонно растёт во всём мире. Две трети этих пациентов нуждаются в оперативном лечении. Наиболее часто выполняются реконструктивно-восстановительные вмешательства с использованием синтетических протезов. Использование аутовены является «золотым стандартом». При отсутствии и невозможности использования этого материала возникают серьёзные трудности. Не всегда в качестве альтернативы возможно использовать синтетический протез. При наличии гнойно-воспалительного процесса в зоне сосудистого протеза решений практически нет. Сегодня неудовлетворительные результаты использования таких материалов диктуют необходимость выбора подходящего графта.

Использование гомографтов в случаях инфекционных осложнений, отсутствия пригодной аутовены, повторных реконструкций, при наличии трофических язв и некрозов может быть методом выбора.

Множество исследований и клинические данные применения гомографтов постепенно привели к расширению показаний для их использования.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является исходом многих соматических заболеваний. По данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии российского диализного общества количество операций по формированию ПСД неуклонно растёт. Наиболее опасным осложнением является инфицирование постоянного сосудистого доступа, особенно если он представлен синтетическим протезом. В подавляющем большинстве случаев приходится удалять его и формировать новый, так как консервативное ведение почти всегда приводит к аррозивному кровотечению. Не всегда в качестве альтернативы возможно использовать синтетический протез. При наличии гнойно-воспалительного процесса в зоне сосудистого протеза решений практически нет. Использование гомографтов в таких случаях может быть методом выбора.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, и хронической болезнью почек V стадии путем разработки алгоритма использования свежезаготовленных гомографтов артерий и вен для выполнения реконструктивных операций на артериях нижних конечностей и при формировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа.

Задачи исследования

1. Провести анализ гистологических изменений структуры гомографтов при консервации в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением антибактериальных и антимикотических препаратов в сравнении с хранением в дистиллированной воде в различные сроки наблюдения.

2. Оценить физические свойства (прочность в продольном и поперечном направлениях) гомографтов от посмертного донора в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 в различные сроки консервации.

3. На основании гистологических и физических исследований определить оптимальные сроки использования различных гомографтов при консервации раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

4. Оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции (ИЛ-6, эндотелин-1, простаглицин, эндотелиальная синтаза оксида азота) у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, при применении артериальных и венозных гомографтов в различные сроки наблюдения.

5. Сравнить результаты применения различных биологических материалов (аутовена, ксенопротез, гомографт) при реконструктивно-восстановительных вмешательствах у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, в раннем и отдалённом послеоперационных периодах.

6. Изучить результаты применения венозных гомографтов при формировании постоянного сосудистого доступа у больных с хронической болезнью почек V стадии в сравнении с применением синтетических протезов.

7. Уточнить показания и разработать алгоритм применения гомографтов в качестве материала для реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на магистральных сосудах и при формировании постоянного сосудистого доступа у больных с хронической болезнью почек V стадии.

Научная новизна исследования

Произведена оценка гистологической картины гомографтов в различные сроки при консервации раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C и при консервации дистиллированной водой с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

Изучена прочность гомографтов в продольном и поперечном направлениях в различные сроки консервации (21-е и 42-е сутки) раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

Определены оптимальные сроки консервации графтов в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

Выполнена оценка динамики показателей маркеров эндотелиальной дисфункции (ИЛ-6, эндотелин-1, простаглицлин, эндотелиальная синтаза оксида азота) у пациентов с критической ишемией с применением в качестве материала для реконструкции артериальных и венозных гомографтов в различные сроки (до оперативного вмешательства, 7 сут., 1 мес., 3 мес., 6 мес., 1 год).

Клинически и инструментально оценены ближайшие и отдалённые результаты реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на

магистральных сосудах нижних конечностей и при формировании ПСД с применением в качестве пластического материала гомографтов, консервированных в растворе Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

Уточнены показания и разработан алгоритм для использования гомографтов в качестве материала для реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей и при формировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа.

Теоретическая значимость работы

Комплексная оценка применения свежезаготовленных гомографтов в реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей и постоянного сосудистого доступа для гемодиализа позволила расширить представления о морфогистологических особенностях строения стенки трупных гомографтов при их консервации в растворе RPMI 1640 и дистиллированной воде, понять тенденции и характер изменения прочности гомографтов в продольном и поперечном направлениях при консервации в растворе RPMI 1640.

Изучение динамики биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ИЛ-6, эндотелин-1, простагландин, эндотелиальная синтаза оксида азота) у пациентов с критической ишемией с применением в качестве материала для реконструкции артериальных и венозных гомографтов в различные сроки позволило расширить представления о патогенезе развития атеросклеротического поражения и его послеоперационных осложнений.

Выполнение данного исследования дало возможность понять место и роль артериальных, венозных гомографтов в арсенале сосудистого хирурга при хирургическом лечении пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, и в формировании ПСД у больных ХБП V стадии с целью проведения программного гемодиализа.

Практическая значимость работы

Представлена практическая значимость комплексной оценки применения

свежезаготовленных гомографтов в реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей и постоянного сосудистого доступа для гемодиализа пациентам, которым планируются различные виды оперативных вмешательств.

Комплексно изучена целесообразность применения в качестве материала для реконструкции трупного материала пациентам с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и больным с ХБП V стадии, находящимся на программном гемодиализе.

Возможные сроки приемлемого использования гомографтов при консервации раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C составили до 21-х суток для артериального гомографта и до 42-х суток для венозного гомографта.

Показаниями для применения свежезаготовленных гомографтов в реконструктивной хирургии артерий по результатам проведенного исследования можно считать следующие клинические ситуации, сопровождающиеся отсутствием аутовены: хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК); формирование ПСД для гемодиализа больным с хронической болезнью почек V стадии; парапротезная инфекция; истинные и ложные аневризмы магистральных артерий; травмы и повреждения артерий в условиях инфицированной раны.

Методология и методы исследования

В экспериментальной части исследования изучены образцы трупных гомографтов, изъятые при мультивисцеральном заборе. Использовались гистологические и физические методы исследования.

Применение свежезаготовленных гомографтов изучалось у больных с ХИУПК и ХБП V стадией.

При поступлении в стационар всем больным проводились традиционные методы клинической лабораторной и инструментальной диагностики.

Осмотр больных включает в себя оценку ангиологического статуса, степень компенсации кровообращения нижней конечностей.

Общеклинические методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, биохимические исследования крови, ЭКГ, группа крови и резус-фактор, специфические анализы (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция), забор крови на маркеры эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, простациклин, eNOS).

Выполнены:

1. ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей;
2. ангиографическое исследование артерий нижних конечностей;
3. оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, простациклин, eNOS);

4. изучены результаты применения биологических материалов (аутовена, ксенопротез, гомографт) в качестве пластического материала реконструктивно-восстановительных вмешательств у пациентов с ХИУПК;

5. пациентам после формирования ПСД (синтетический кондуит и венозный гомографт) в послеоперационном периоде оценены: первичная проходимость через 1,5 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 12 мес. после формирования доступа, осложнения при пункции и извлечении игл, уровень рециркуляции через 12 мес после формирования доступа. Изучена частота образования аневризм биологических кондуитов. Общий период наблюдения за пациентами после формирования ПСД (синтетический кондуит и венозный гомографт) составил 1 год.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее «чувствительными» маркерами аутолиза ткани при морфогистологическом методе исследования стенки гомографта являются динамика её толщины и динамика количества ядер миоцитов в различные сроки консервации в растворе RPMI 1640.

2. Оптимальным сроком применения артериальных гомографтов можно считать срок консервации в растворе RPMI 1640 до 21-х суток. Венозные гомографты возможно использовать в срок до 42-х суток.

3. Показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, интерлейкин-6,

эндотелиальная синтаза оксида азота, простаглицлин) могут быть использованы для диагностики прогрессирования атеросклеротического поражения при использовании гомографтов при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей.

4. При недоступности аутолены в реконструктивной хирургии артерий в ряде клинических ситуаций реальной альтернативой можно считать гомографт.

5. Формирование постоянного сосудистого доступа венозным гомографтом можно считать приемлемой альтернативой синтетическому кондуиту, а при парапротезной инфекции – методом выбора.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии и отделения урологии и трансплантации органов Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» и в образовательный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных гистологических, физических, лабораторных (иммуноферментный анализ), инструментальных (ультразвуковое дуплексное сканирование, аортоартериография нижних конечностей) методов исследования и современных методов статистической обработки.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (Донецк, 2019), Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, флебологии и сосудистой хирургии» (Казань, 2021); VII Съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова,

посвящённой Году науки и технологий в Российской Федерации (Рязань, 2021); Научно-практической конференции «Осенняя актуализация ANGIOPICTURE-2022» (онлайн-формат, 2022); XXV Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2022); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантологии (Рязань 2022 год); XXVI Ежегодной сессии ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2023); 25-ом конгрессе Азиатского общества сосудистой хирургии (ASVS2024) (Бангкок, 2024); XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева (Москва, 2024); XXXX международной конференции «Современные подходы в лечении заболеваний сосудов» (Санкт-Петербург, 2025).

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 32 научные работы, из них 15 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 13 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получено 3 патента РФ на изобретения, внедрено 1 рационализаторское предложение.

Конфликт интересов

Работы выполнены за счет средств бюджета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Иных финансовых и других конфликтных интересов, получения вознаграждения ни в какой форме от фирм-производителей лабораторного и диагностического оборудования не было.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы. Диссертационная работа изложена на 267 страницах печатного текста, иллюстрирована 112 рисунками, 31 таблицей, 5 клиническими примерами. Список литературы содержит 322 источника, из которых 77 отечественных и 245 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики GCP (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации на клинической базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – отделение сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» в период с 2021 по 2025 годы.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом № 4 от 09 ноября 2021 года. Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05455138).

По дизайну исследование организовано как открытое, проспективное, в параллельных группах пациентов в соответствии с критериями ICH GCP, включающее экспериментальную часть.

В экспериментальной части исследования проанализировано 456 (100%) образцов гомографтов (228 (50%) артериальных препарата и 228 (50%) венозных препарата). 432 (95%) образца оценивались морфогистологически. В первом

морфогистологическом исследовании изучено 72 (16%) образца от одного посмертного донора (мужчина 46 лет, Ds.: геморрагический инсульт), консервированные в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C, в сроки до 42-х суток. 36 артериальных образца и 36 венозных образца. Оценены динамика толщины интимо-мышечного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембраны в артериальном гомографте и толщина стенки без адвентиции в венозном графте. 6 сроков сравнения. В каждый срок оценено 6 минимальных диаметров и 6 максимальных диаметров изучаемых показателей. Методика измерения толщины интимо-мышечного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембраны в артериальном гомографте заключалась в следующем: измерялись минимальные и максимальные размеры показателей каждого микропрепарата артериального гомографта отдельно в исследуемые сроки. В результате получено 6 минимальных и 6 максимальных значений для каждого показателя на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после забора материала. Т.е. 12 значений каждого показателя в каждый срок. Затем получены средние их значения. Выполнена статистическая обработка. Во втором морфогистологическом исследовании изучено 240 (53%) образца от одного посмертного донора (мужчина 47 лет, Ds.: геморрагический инсульт), консервированные в растворе RPMI 1640 в сроки до 84-х суток. Оценена динамика количества ядер миоцитов артериального и венозного гомографтов. В каждый срок изучено 10 артериальных и 10 венозных препаратов. В результате получено 120 артериальных и 120 венозных препаратов (12 сроков сравнения). Количество ядер просчитано на площади каждого оцифрованного микропрепарата. Затем выполнен расчёт среднего количества ядер миоцитов на 10000 мкм² (0,01 мм²) для каждого препарата. Гладкие миоциты имеют в срезе средний размер 200x4 мкм (условная площадь 800 мкм²) и размер ядер 10x3 мкм. (условная площадь 30 мкм²). Исходя из этого в 10000 мкм² (0,01 мм²) поперечного среза артерии в

медии, может быть, порядка 13 гладкомышечных клеток и соответственно столько же ядер. Затем получены средние значения показателя в каждый срок сравнения. Выполнена статистическая обработка. В третьем исследовании изучено 60 артериальных и 60 венозных образцов (мужчина 48 лет, Ds.: геморрагический инсульт), консервированных в дистиллированной воде (26%). Изучены с целью определения роли консервирующей среды. Морфогистологическое исследование проводилось на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, сутки после забора гомографтов. Оценены динамика толщины интимо-мускулярного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембраны в артериальном гомографте и толщина стенки без адвентиции в венозном графте, динамика количества ядер миоцитов артериального и венозного гомографтов. В каждый срок изучено 6 артериальных и 6 венозных препаратов. В результате получено 6 минимальных и 6 максимальных значений для каждого показателя на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после забора материала. Затем получены средние их значения. Выполнена статистическая обработка. Оценена динамика количества ядер миоцитов артериального и венозного гомографтов. В каждый срок изучено все 10 артериальных и все 10 венозных препаратов для определения количества ядер миоцитов. Количество ядер просчитано на площади каждого оцифрованного микропрепарата. Затем выполнен расчёт среднего количества ядер миоцитов на 10000 мкм^2 ($0,01 \text{ мм}^2$) для каждого препарата. Использовано программное обеспечение NDP.view2 (U12388-01) компании Hamamatsu Photonics КК и программа Image-PRO Plus 6.0. Затем получены средние значения показателя в каждый срок сравнения. Выполнена статистическая обработка.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. В связи с нормальным распределением данных (использовался критерий Шапиро-Уилка, $p > 0.05$) для дальнейшего анализа применялись параметрические тесты. Для оценки статистической значимости различий внутри групп применялся дисперсионный анализ повторных измерений (ANOVA), попарные сравнения выполнялись с помощью критерия Ньюмена-Кейсла. Принятый уровень статистической

значимости – $p < 0,05$. Числовые данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение.

У 24 (5%) образцов гомографтов от одного посмертного донора (бедренные артерии и большие подкожные вены) оценены прочность в продольном и поперечном направлениях - σ_l , и σ_r (мужчина 49 лет, Ds.: геморрагический инсульт). Использовалась разрывная машина МИМ.1-0.5–2.2-12.1.1 с измерительной системой ГОСТ-ТЕСТ, позволяющая провести испытание в соответствии с требованиями ГОСТа.

Прочность в продольном направлении определяют, измеряя разрывную нагрузку в продольном направлении при статическом нагружении.

Максимальное усилие выражают в ньютонах. Разрывную нагрузку в продольном направлении σ_l , МПа, вычисляют по формуле

$$\sigma_l = \frac{4T_{\max}}{\pi h(2D + h)} \quad (1)$$

где T_{\max} – максимальная измеренная нагрузка в продольном направлении перед разрывом или необратимой деформацией образца, Н; h – толщина стенки ПКС, мм; D – внутренний диаметр ПКС, мм.

Прочность в поперечном направлении определяют, измеряя разрывную нагрузку в поперечном направлении при статическом нагружении.

Максимальное усилие выражают в ньютонах, максимальное удлинение – в миллиметрах. Разрывную нагрузку в поперечном направлении, σ_r , МПа, рассчитывают по формуле:

$$\sigma_r = \frac{T_{\max}}{2Lh}, \quad (2)$$

где T_{\max} – максимальная измеренная нагрузка в поперечном направлении перед разрывом или необратимой деформацией образца, Н; h – толщина стенки гомографта, мм; L – длина отрезка гомографта, мм.

В клиническую часть исследования включено 323 пациента.

Пациенты разделены на девять групп, сопоставимые по возрасту, полу и

этнической принадлежности:

Группа I: 53 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аутологичной большой подкожной вены по методике *in situ*;

Группа II: 52 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аутологичной большой подкожной вены по реверсивной методике;

Группа III: 53 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства биопротеза - «кемангиопротез» - ксенопротез - артерия крупного рогатого скота, обработанные консервантом

Группа IV: 48 пациентов (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аллоартерии, изъятой при мультивисцеральном заборе, и консервированной в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C;

Группа V: 47 пациентов (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства алловены, изъятой при мультивисцеральном заборе, и консервированной в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C;

Группа VI: 22 пациента (ХБП V) и использованием синтетического кондуита для формирования ПСД.

Группа VII: 18 пациентов (ХБП V) и использованием венозного гомографта для формирования ПСД.

Группа VIII: 10 пациентов (ХИУПК), которым выполнена оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, 6-кето-простагландин F_{1α}, eNOS) в различные сроки (до оперативного вмешательства, 7 сут., 1 мес., 3 мес.,

6 мес., 1 год). В качестве материала для реконструкции использованы артериальные и венозные гомографты.

Группа IX: 20 пациентов с «редкими» нозологиями. Парапротезная инфекция синтетического кондуита (10 – БАБШ, 3 – БПШ), истинные аневризмы подколенных артерий - 3, ложные аневризмы анастомозов – 3, травмы сосудов – 1. В качестве материала для реконструкции использованы артериальные и венозные гомографты.

Пациенты находятся под наблюдением от 1 до 2 лет: включение в исследование, визиты после выписки (через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после оперативного вмешательства на магистральных артериях).

Выполнена оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, 6-кето-простагландин F_{1альфа}, eNOS) у 10 пациентов с критической ишемией с применением в качестве материала для реконструкции артериальных и венозных гомографтов в различные сроки (до оперативного вмешательства, 7 сут., 1 мес., 3 мес., 6 мес., 1 год). На контрольных визитах через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев проводились физикальный осмотр, дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с целью оценки проходимости зоны реконструкции и определения прогрессирования атеросклеротического поражения. За прогрессирование периферического атеросклероза мы принимали увеличение процента стенозы вне зоны реконструкции, либо появление нового атеросклеротического поражения на оперированной, либо контралатеральной конечности.

В ретроспективное исследование включено 253 пациента с критической ишемией нижних конечностей, которым выполнены реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты отслежены при выписке, на 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й-е, 18-й, 21-й и 24-й месяц после операции. Оценивались первичная проходимость и двухлетняя проходимость, сохранение конечности, большинству выполнялось дуплексное сканирование, ангиографическое исследование по показаниям.

В ретроспективное исследование включено 40 пациентов с ХБП V стадии, которым выполнены формирование ПСД синтетическим протезом (ССП) и венозным гомографтом бедренной вены. В зависимости от используемого материала сформировано 2 группы: 1 группа – использовался СПП (n=22), 2 группа - использовался гомографт бедренной вены (n=18).

Статистический анализ данных проводился с использованием электронного ресурса <https://calculator-online.net/>. Проверка нормальности распределения непрерывных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку результатов проводили с помощью анализа выживаемости Каплан-Мейера. Показатели между групп сравнились с использованием логарифмического рангового теста (Log-rank test). Риски (HR) тромбоза ПСД определяли методом однофакторного регрессионного анализа Кокса. За уровень достоверности была принята величина различия 95 % ($P < 0,05$).

В исследование включено всего 20 наблюдений применения трупных гомографтов при «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, аневризмы, травмы сосудов). 10 пациентов с парапротезной инфекцией БАБШ, 3 пациента с парапротезной инфекцией БПШ, 3 пациента с истинными аневризмами подколенных артерий, 3 пациента ложными аневризмами анастомозов артерий и синтетических кондуитов, 1 пациентка с повреждением плечевой артерии. Средний возраст пациентов с составил 69 [60; 79] лет. Количество мужчин составило 16 (80%), женщин 4 (20%). Всем включенным в исследование пациентам с «редкими нозологиями» в качестве пластического материала для реконструкции использованы трупные гомографты.

Все пациенты проходили обследование и подвергались лечению в отделении сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязани. Средний возраст всех пациентов с составил 67 [44; 86] лет. Всего количество мужчин составило 262 (81,1%), женщин 61 (18,9%). Во всех исследуемых группах преобладали мужчины, за исключением группы пациентов с ХБП V стадии, где количество женщин составило 32 (80%).

Сопоставимость исследуемых групп гарантируется по следующим признакам: возрасту, гендерному составу, сопутствующей патологии, клинико-лабораторным параметрам, $p > 0,05$.

Решение по выбору хирургического метода лечения принималось командой, состоящей из сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и кардиолога, исходя из индивидуальных анатомофизиологических особенностей пациентов, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальная часть

Выражаем особую благодарность к.м.н. А.П. Швальбу за помощь в выполнении морфогистологических исследований.

Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 42-х суток раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение толщины интимо-мускулярного комплекса ($p=0,043$) на 21% в конце 21-х суток относительно значений 7-х суток, но отмечено увеличение толщины этого показателя на 51% ($p=0,001$) в 28-е сутки относительно значений 21-х суток. Толщина мышечного слоя на 21-е сутки уменьшилась на 19,5% (статистически недостоверно) относительно показателей 7-х суток, но выявлено увеличение толщины мышечного слоя к 28-м суткам ($p=0,01$) на 49,8 % относительно значений этого показателя на 21-е сутки. Толщина внутренней эластической мембраны уменьшилась к 21-м суткам ($p=0,035$) на 12,3 % относительно значений 7-х суток. К 42-м суткам отмечается тенденция к увеличению её толщины. К концу 7-х суток участки разрежения мышечной оболочки не наблюдаются, ядра миоцитов сохранены. Выявлено уменьшение толщины

стенки венозного гомографта без адвентиции ($p=0,014$) в конце 42-х суток на 23,4 % к значению этого показателя на 7-е сутки, также отмечено снижение толщины венозного графта в конце 42-х суток ($p=0,05$) на 28,6% относительно значений 35-х суток. На протяжении всех контрольных точек полностью сохранена структура нативной стенки трупных гомографтов. Отсутствуют очаги некроза стенки во всех микропрепаратах.

Свежезаготовленные гомографты, безусловно, сохраняют свою «жизнеспособность». Клетки гомографта «живут» в питательной среде. In vitro кровотока нет, следовательно, продукты метаболизма приведут к некробиотическим изменениям стенки гомографта в течение определенного срока в результате процессов аутолиза. По нашему мнению, термин «аутолиз» отражает суть этого процесса. В нашем исследовании на протяжении всех контрольных точек полностью сохранена структура нативной стенки трупных гомографтов. Отсутствуют очаги тотального аутолиза стенки во всех микропрепаратах. По-нашему мнению, наиболее «чувствительным» маркером аутолиза ткани при морфогистологическом методе исследования стенки графта является изучение динамики её толщины в различные сроки консервации. Так как, отек клеток и волокон приведут к увеличению толщины стенки, а затем, к последующему тотальному некрозу. В нашем исследовании показано уменьшение толщины стенки без адвентиции, толщины мышечной её части и толщина внутренней эластической мембраны в артериальном гомографте к концу 21-х суток в сравнении с этими показателями к исходу 7-х суток. Что говорит об отсутствии процесса набухания и отёка структур стенки. Но к концу 28-х суток выявлено статистически достоверное увеличение стенки артерии относительно показателей 21-х суток. Также выявлены участки разрежения мышечной стенки, набухание миоцитов, изменения ядер в виде фрагментации и лизиса к концу 28-х суток консервации артериального гомографта. Поэтому срок хранения до 21-х суток целесообразно считать оптимальным для использования артериального графта в ангиохирургии. Отмечена тенденция увеличения толщины стенки артерии к 42-м суткам. Видимо, за счёт развития аутолиза. В

венозном гомографте выявлено статистически достоверное снижение толщины стенки к концу исследования, что также можно трактовать как отсутствие процесса набухания и отёка структур его стенки. Исходя из этих данных, можно говорить о более длительной возможности хранения с целью использования венозного трупного кондуита. Для ответа на этот вопрос мы выполнили ещё одно морфогистологическое исследование консервированных гомографтов в растворе RPMI 1640 в сроки до 84-х суток.

Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 84-х суток раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение количества ядер миоцитов артериальных гомографтов в $0,01 \text{ мм}^2$ ($p=0,003$) на 56% в конце 42-х суток, уменьшение ($p=0,0001$) - на 59% в конце 49-х суток, уменьшение ($p=0,0001$) - на 62% в конце 56-х суток, уменьшение ($p=0,0001$) - на 59% в конце 63-х суток, уменьшение ($p=0,0001$) - на 62% в конце 70-х суток, уменьшение ($p=0,0001$) - на 60% в конце 77-х суток, уменьшение ($p=0,0001$) - на 62% в конце 84-х суток относительно значений 7-х суток. Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение количества ядер миоцитов венозных гомографтов в $0,01 \text{ мм}^2$ ($p=0,024$) на 55% в конце 42-х суток, уменьшение ($P=0,0001$) - на 50% в конце 49-х суток, уменьшение ($P=0,0001$) - на 53% в конце 56-х суток, уменьшение ($P=0,0001$) - на 50% в конце 63-х суток, уменьшение ($P=0,0001$) - на 53% в конце 70-х суток, уменьшение ($P=0,0001$) - на 55% в конце 77-х суток, уменьшение ($P=0,0001$) - на 58% в конце 84-х суток относительно значений 7-х суток.

По нашему мнению, динамика количества ядер миоцитов мышечных порций стенок артериального и венозного гомографтов отражает происходящие процессы миолиза в консервированном графте, являясь одним из наиболее «чувствительных» маркеров аутолиза ткани. Свежезаготовленные

гомографты, безусловно, сохраняют свою «жизнеспособность». Клетки гомографта «живут» в питательной среде. *In vitro* кровотока нет, следовательно, продукты метаболизма приведут к аутолизу стенки гомографта в течение определенного срока в результате процессов апоптоза. «Прочность» трупного гомографта обусловлена коллагеновыми и эластическими волокнами. Именно от «жизнеспособности» и будут зависеть биофизические свойства этих волокнистых структур. В наших морфологических исследованиях консервированных трупных гомографтов не выявлено тотальных зон аутолиза в слоях стенки графта в сроки до 84-х суток. В нашем исследовании выявлено уменьшение количества ядер миоцитов мышечной стенки артериальных гомографтов в $0,01 \text{ мм}^2$ ($p=0,003$) на 56% в конце 42-х суток и венозных гомографтов в $0,01 \text{ мм}^2$ ($p=0,024$) на 55% в конце 42-х суток относительно соответствующих значений 7-х суток. Это связано, по нашему мнению, с отёком мышечной порции и, безусловно, с изменением ядер в виде фрагментации и их лизиса. Т.е. к концу 42-м суток процессы некробиоза, происходящие в консервированных артериальных и венозных гомографтах, возможно верифицировать простым гистологическим исследованием, что не требует проведения иммуногистохимического исследования. По нашим данным предыдущего исследования выявлено увеличение толщины мышечного слоя артериального гомографта к 28-м суткам ($p=0,01$) на 49,8 % относительно значений этого показателя на 21-е сутки. В венозном гомографте выявлено статистически достоверное снижение толщины стенки вены без адвентиции к концу 42-х суток. Здесь нет противоречия. К 28-м суткам увеличивается толщина мышечной порции, но статистически достоверное уменьшение количества ядер отмечается к концу 42-х суток. Судить о безопасности применения, консервированных графтов, возможно комплексно. К 21-м суткам нет отёка стенки и нет уменьшения количества ядер миоцитов. Следовательно, безопасным сроком применения артериальных гомографтов можно считать срок – до 21-х суток. В венозном графте складывается иная картина. К 42-м суткам отмечено снижение количества ядер мышечной

порции, но отёка всей стенки графта без адвентиции нет. Если руководствоваться данными только исследования количества ядер миоцитов мышечной стенки венозного графта, то безопасным сроком применения венозного графта можно считать срок до 35-х суток, так как в этот срок консервации нет снижения количества ядер миоцитов. По нашему мнению, о безопасном применении гомографтов можно судить только комплексно. В нашем исследовании толщины стенки алловены без адвентиции в различные сроки консервации показано, что на протяжении всего срока исследования (до конца 42-х суток) нет утолщения этого показателя. А утолщение стенки, по нашему мнению, самый «сильный» предиктор аутолиза стенки. Следовательно, безопасным сроком применения венозных гомографтов можно считать срок – до 42-х суток, несмотря на снижение количества ядер миоцитов после 35-х суток. Для понимания роли консервирующей среды (раствор RPMI 1640) мы выполнили еще одно морфогистологическое исследование трупных гомографтов, в роли контрольной консервирующей среды третьего исследования решено использовать дистиллированную воду.

Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 42-х суток дистиллированной водой

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение толщины интимо-мускулярного комплекса ($p=0,009$) на 19% в конце 28-х суток относительно значений 7-х суток, но отмечено увеличение толщины этого показателя на 31% ($p=0,001$) в 42-е сутки относительно значений 28-х суток. Толщина мышечного слоя на 21-е сутки уменьшилась ($p=0,001$) на 55% относительно показателей 7-х суток, но выявлено увеличение толщины мышечного слоя к 28-м суткам ($p=0,01$) на 49,8 % относительно значений этого показателя на 21-е сутки. Толщина внутренней эластической мембраны уменьшилась к 21-м суткам ($p=0,001$) на 42 % относительно значений 7-х суток. К 42-м суткам отмечается тенденция к увеличению её толщины

относительно показателей 21-х суток. Выявлено уменьшение толщины стенки венозного гомографта без адвентиции ($p=0,001$) в конце 42-х суток на 38 % к значению этого показателя на 7-е сутки. Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение количества ядер миоцитов артериальных гомографтов в $0,01 \text{ мм}^2$ ($p=0,024$) на 72% в конце 42-х суток относительно значений 7-х суток. Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение количества ядер миоцитов венозных гомографтов в $0,01 \text{ мм}^2$ ($p=0,02$) на 51% в конце 42-х суток относительно значений 7-х суток.

При консервации трупных гомографтов в растворе RPMI 1640 и в дистиллированной воде по результатам наших исследований выявлены общие закономерности и ряд существенных различий.

К первым можно отнести:

1. Толщины интимо-мускулярного комплекса, мышечной оболочки, внутренней эластической мембраны артериальных гомографтов сначала уменьшаются, а затем увеличиваются, т. е. выявлена схожая динамика, эта зависимость от сроков консервации имеет линейный характер;

2. Толщина стенки венозного гомографта как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при консервации в дистиллированной воде к концу 42-х суток уменьшается. Таким образом выявлена также схожая динамика. Причем выявлено статистически достоверное снижение толщины стенки венозного гомографта без адвентиции в проведенных исследованиях ($p=0,014$ (RPMI 1640) и $p=0,001$ (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток);

3. Выявлена схожая динамика изменения количества ядер миоцитов в $0,01 \text{ мм}^2$ артериального графта как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при консервации в дистиллированной воде. Продемонстрировано статистически значимое снижение к концу 42-х суток ($p=0,003$ (RPMI 1640) и $p=0,024$ (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток);

4. Выявлена схожая динамика количества ядер миоцитов в $0,01 \text{ мм}^2$ венозного графта как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при

консервации в дистиллированной воде. Продемонстрировано статистически значимое снижение к концу 42-х суток ($p=0,024$ (RPMI 1640) и $p=0,02$ (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток).

По нашему мнению, выявленные общие закономерности консервации трупных гомографтов в разных средах (RPMI 1640 и дистиллированная вода) – это проявление «унифицированной реакции живой ткани» на редуцированную жизнедеятельность. Определение пригодности консервированного гомографта для имплантации является серьёзной проблемой, т. к. недостаточно разработаны модели деградации материала в консервирующих средах, сохраняющих жизнеспособность графта. Процессы химического взаимодействия между веществами консерванта и тканями кадавера глубоко изучались для обеспечения визуальной (а не функциональной) сохранности тел, органов или их частей. В случае же графта материал изымается с редуцированной жизнедеятельностью (*vita reducta*) и целью консервации является максимально длительное сохранение жизнеспособности для последующего «вживления» материала реципиенту.

В наших исследованиях выявлены также ряд существенных различий:

1. Средние значения толщины интимо-мускулярного комплекса при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения толщины интимомускулярного комплекса при консервации в растворе RPMI 1640 на 36,9% ($p=0,117837$) к концу 7-х суток; средние значения толщины мышечной оболочки при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения толщины мышечной оболочки при консервации в растворе RPMI 1640 на 9,6% ($p=0,717854$) к концу 7-х суток; средние значения толщины внутренней эластической мембраны артериальных гомографтов при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения толщины внутренней эластической мембраны при консервации в растворе RPMI 1640 на 4,5% ($p=0,851134$) к концу 7-х суток. Различия не являются статистически значимыми. Но выявленная тенденция показывает увеличение толщин исследуемых показателей при консервации артериальных гомографтов в

дистиллированной воде.

2. Средние значения толщины стенки венозного гомографта при консервации в дистиллированной воде уступают средним значениям толщины стенки венозного гомографта при консервации в растворе RPMI 1640 на 35,6% ($p=0,093944$) к концу 7-х суток, т. е. выявлена тенденция более выраженного утончения графта при консервации в дистиллированной воде. Также это обусловлено отслоением венозного эндотелия, выявленного при морфогистологическом исследовании препаратов.

3. Количество ядер миоцитов в $0,01 \text{ мм}^2$ артериального графта при консервации в растворе RPMI 1640 превышает количество ядер миоцитов в $0,01 \text{ мм}^2$ артериального графта при консервации в дистиллированной воде в 2,6 раза ($p=0,000237$) к концу 7-х суток консервации.

4. Количество ядер миоцитов в $0,01 \text{ мм}^2$ венозного графта при консервации в растворе RPMI 1640 превышает количество ядер миоцитов в $0,01 \text{ мм}^2$ венозного графта при консервации в дистиллированной воде в 1,96 раза ($p=0,000457$) к концу 7-х суток консервации.

5. Существенной особенностью консервации артериального гомографта дистиллированной водой явилось наличие препаратов с полным отсутствием ядер миоцитов на 42-е сутки (Рисунок 62).

6. Уже к концу 7-х суток консервации в дистиллированной воде эндотелиоциты отсутствуют, окрашивание волокон очень слабое как в артериальном, так и в венозных гомографтах. К концу же 7-х суток консервации в растворе RPMI 1640 эндотелиоциты сохранены, хорошее окрашивание волокон как в артериальном, так и в венозных гомографтах.

Согласно результатам нашего исследования, учитывая роль изменения динамики толщин стенок гомографтов и количества ядер миоцитов, как маркеров «жизнеспособности», раствор RPMI 1640 является средой выбора при консервации. В наших исследованиях доказана важнейшая роль этой консервирующей среды.

Для реализации комплексного подхода в оценке возможности

применения трупных гомографтом нами решено провести исследование их прочности в продольном и поперечном направлениях в зависимости от сроков консервации в среде RPMI 1640.

Выражаем особую благодарность д.б.н. А.Ю. Городкову за помощь в выполнении исследований прочности гомографтов.

Прочность трупных гомографтов при растяжении и разрыве в сроки консервации до 42-х суток в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640

Продольная растяжимость артериального гомографта на 21-е сутки консервации составила 3,5615 МПа; 8,9367 МПа; 7,20795 МПа. Продольная растяжимость венозного гомографта на 21-е сутки консервации составила 13,5681 МПа; 26,285 МПа; 12,2719 МПа. Поперечная (радиальная) растяжимость артериального гомографта на 21-е сутки консервации составила 14,345 МПа; 17,4908 МПа; 13,4409 МПа. Поперечная (радиальная) растяжимость венозного гомографта на 21-е сутки консервации составила 3,57184 МПа; 3,15405 МПа; 3,60242 МПа. Продольная растяжимость артериального гомографта на 42-е сутки консервации составила 7,11063 МПа; 6,97118 МПа; 8,20795 МПа. Продольная растяжимость венозного гомографта на 42-е сутки консервации составила 28,3308 МПа; 12,498 МПа; 18,0885 МПа. Поперечная (радиальная) растяжимость артериального гомографта на 42-е сутки консервации составила 28,6356 МПа; 13,0091 МПа; 14,9008 МПа. Поперечная (радиальная) растяжимость венозного гомографта на 42-е сутки консервации составила 3,29853 МПа; 4,838 МПа; 3,88807 МПа.

Результаты средних значений артериального и венозного гомографтов на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Результаты средних значений прочности артериального и венозного гомографтов на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640

Артериальный гомографт		Венозный гомографт	
Продольная прочность		Продольная прочность	
Сутки	σ_l , МПа	Сутки	σ_l , МПа
21-е	6,569±2,744	21-е	17,37±7,74592
<i>Продолжение Таблицы 1</i>			
42-е	7,475±0,75567	42-е	19,64±8,02952
Поперечная прочность		Поперечная прочность	
Сутки	σ_r , МПа	Сутки	σ_r , МПа
21-е	15,09±2,12485	21-е	3,44±0,25051
42-е	18,85±8,52848	42-е	4,01±0,77673

По данным литературы среднее значение разрушающего напряжения нативной бедренной артерии составляет 1,32 МПа, нативной большой подкожной вены 3,92 МПа. Основной задачей исследования прочности гомографтов в нашей работе была оценка возможной значимости биодеградации биологического трупного материала при консервации в растворе RPMI с добавлением гентамицина в концентрации 400мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*. Так как при выявлении снижения прочности безопасное применение гомографтов в исследуемые сроки консервации невозможно. При консервации до 42-х суток мы не выявили снижения прочности для венозного гомографта. Это связано с сохранением «редуцированной жизнедеятельности» и проявлением фиброза гомографтов при консервации в среде RPMI 1640. Выявлены различные закономерности в динамике прочности для артериального и венозного графтов. Если прочность в продольном направлении выше у венозного гомографта, то прочность в поперечном направлении выше у артериального гомографта. Аналогичная тенденция сохраняется и при консервации до 42-х суток. Это связано с различными гемодинамическими характеристиками артерий и вен *in*

vivo. В нашем исследовании в сроки до 42-х суток не отмечено снижения показателей прочности трупных гомографтов. Поэтому безопасным сроком применения, учитывая, прочность в продольном и поперечном направлениях, можно считать срок до 42-х суток консервации включительно.

Клиническая часть

Динамика уровня маркеров эндотелиальной дисфункции при реконструкциях с использованием гомографтов в различные сроки

Отмечено повышение показателей ЭТ-1 на 75% на 7-е сутки ($p=0,004$) и на 73% через 3 мес. ($p=0,05$) после оперативных вмешательств относительно исходных показателей. Снижение показателей через 1 месяц и повышение их через 1 год не нашли статистического подтверждения. Получено повышение уровня ИЛ-6 на 107% через 1 год ($p=0,001$) после вмешательств на магистральных артериях в сравнении с контрольными показателями. Другие значения маркеров дисфункции эндотелия в точки сравнения статистически недостоверны. Уровень PGI2 имел двукратное повышение в сыворотке крови через 1 год ($p=0,024$) после операции относительно исходного значения. Некоторое снижение показателей через 7 дней, повышение их значений через 1; 3 и 6 мес. статистически незначимы. Отмечено троекратное повышения уровня eNOS через 3 мес. ($p=0,006$) и также троекратное повышение через 1 год ($p=0,001$). Также другие значения этого маркера дисфункции эндотелия за период наблюдения статистически недостоверны. В раннем послеоперационном периоде не зафиксировано летальных исходов. Выполнена ампутация бедра у пациента после шунтирования передней большеберцовой артерии артериальным гомографтом ввиду тромбоза, неэффективной тромбэктомии. 9 пациентов выписаны с сохраненными конечностями и купированием клинической картины критической ишемии. Через год летальных исходов не было. Выявлено 2 тромбоза гомографтов в позиции ниже щели коленного сустава без развития

клинических проявлений острой ишемии. 1 больному выполнена резекция стопы. У 2 пациентов отмечено прогрессирование атеросклероза в контралатеральной конечности – снижение безболезненно проходимого расстояния до 200 м у одного и появление болей покоя у второго. У этих больных выявлено двукратное повышение показателей ЭТ-1 ($p=0,004$) и ИЛ-6 ($p=0,02$) к концу исследования. У них отмечены гемодинамически незначимые стенозы периферических артерий до 40% в срок 6 мес., 50% стенозы – в 12 мес. не выявленные до оперативного вмешательства. У 5 пациентов имело место стабильное течение послеоперационного периода. В нашем исследовании имеет место статистически значимое повышение показателей эндотелина-1 на 7-е сутки и через 3 месяца после оперативных вмешательств. Повышение показателей на 7-е сутки может быть обусловлено как самой операционной травмой артериальной стенки, так ответом на реперфузию. Повышение показателей ЭТ-1 через 3 месяца может быть обусловлено дисфункцией эндотелия вследствие прогрессирования атеросклероза. Несмотря на повышение показателей через 1 год, мы не выявили статистического подтверждения. Это возможно обусловлено малой численностью группы. У двух пациентов с тромбозами графтов к концу наблюдения отмечается повышение уровня ЭТ-1. В нашем исследовании отмечено статистически значимое повышение уровня eNOS через 3 месяца и через 1 год после оперативного вмешательства. Наблюдаются сопоставимые показатели с дооперационными значениями через 6 месяцев. По литературным данным фармакотерапия атеросклероза, согласно национальным клиническим рекомендациям, приводит к статистически значимому приросту показателей eNOS. Использование гомографтов не изменяет эту тенденцию. В нашем исследовании отмечается статистически значимое повышение уровня простаглицлина в сыворотке крови через 1 год после оперативных вмешательств. Эти изменения также могут быть связаны, по нашему мнению, с рациональной фармакотерапией периферического атеросклероза. По нашему мнению, целесообразно выполнять измерения показателей эндотелина-1 (ЭТ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), эндотелиальной

синтазы оксида азота (eNOS), простациклина (PGI₂). Повышение уровня ЭТ-1 и ИЛ-6 являются предикторами тромботических осложнений после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей с использованием гомографтов.

Результаты применения биологических материалов (аутовена, ксенопротез, гомографт) при операциях у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

Изучены результаты применения биологических материалов (аутовена, ксенопротез, гомографт) в качестве пластического материала реконструктивно-восстановительных вмешательств у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности в раннем и отдалённом послеоперационных периодах. Оценены осложнения, проходимость шунтов, сохранение конечности, частота образования аневризм биологических кондуитов. Общий период наблюдения составил 2 года.

Ранние послеоперационные осложнения в группах представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Ранние послеоперационные осложнения исследуемых пациентов

Осложнения	1 группа (аутовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (аутовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)
Кровотечения	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)
Тромбоз	2 (4%)	4 (7,7%)	7 (13,2%)	1 (2%)	1 (2%)
Лимфорей	2 (4%)	2 (3,8%)	3 (5,7 %)	3 (6,25 %)	3 (6%)
ТЭЛА	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
ОИМ	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Ампутация	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9 %)	2 (4,2%)	0 (0%)
Летальность	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9 %)	1 (2 %)	0 (0%)

Проподимость шунтов в послеоперационных периодах представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Проходимость шунтов

Срок наблюдения	1 группа (аутовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (аутовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)
1 сутки	51(96%)	48(92%)	49(92%)	46(96%)	45(96%)
3 мес	50(94%)	49(94%)	45(85%)	44(92%)	43(91%)
6 мес	47(89%)	48(92%)	41(77%)	41(85%)	40(85%)
9 мес	45(85%)	46(88%)	38(72%)	37(77%)	36(76%)
12 мес	42(79%)	42(81%)	31(58%)	32(67%)	31(66%)
15 мес	39(74%)	38(73%)	29(55%)	31(65%)	30(64%)
18 мес	38(72%)	37(71%)	27(51%)	29(60%)	28(60%)
21 мес	38(72%)	36(69%)	24(45%)	28(58%)	27(57%)
24 мес	37(70%)	35(67%)	21(40%)	25(52%)	24(51%)

Статистическая обработка результатов проходимости шунтов методом Каплана-Мейера представлена на Рисунке 1.

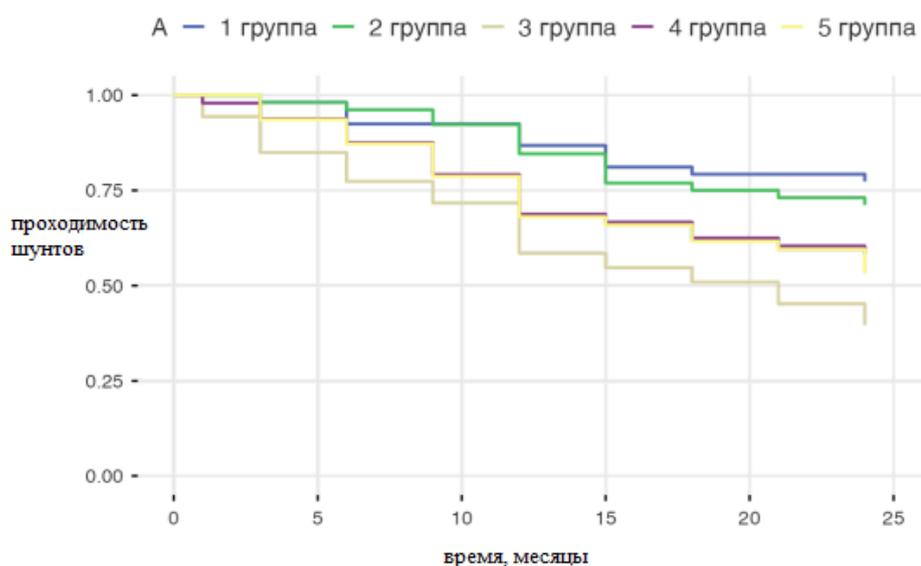


Рисунок 1 – Проходимость кондуитов сравниваемых групп. Метод Каплана-Мейера

Выявлены более высокие уровни показателей проходимости аутовенозных шунтов при межгрупповом сравнении относительно других биологических кондуитов у исследуемых пациентов ($P_{1-3} < 0,001$, $P_{1-4} < 0,034$, $P_{1-5} < 0,011$, $P_{2-3} < 0,001$, $P_{2-4} < 0,134$, $P_{2-5} < 0,054$).

При сравнении групп ксенопротезов и групп гомографтов статистически достоверной разницы не получено ($P_{3-4} < 0,070$, $P_{3-5} < 0,150$, $P_{4-5} < 0,688$).

Лучшие показатели проходимости установлены в 1 группе (Log-rank, $P=0,00029$). Вероятность тромбоза кондуита за период наблюдения при использовании ксенопротеза в 3,59 выше ($P<0,001$) вероятности тромбоза при аутовенозном шунтировании по методике *in situ*. При использовании артериального гомографта – выше в 2,15 раза ($P=0,037$). При применении венозного гомографта – выше в 2,43 раза ($P=0,013$).

Сохранение конечностей в послеоперационных периодах представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Сохранение конечностей

мес	1 группа (аутовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (аутовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)
1 сутки	53(100%)	52(100%)	52(98%)	46(96%)	46(98%)
3	52(98%)	51(90%)	48(91%)	44(92%)	42(89%)
6	49(92%)	48(90%)	39(74%)	41(85%)	40(85%)
9	47(89%)	47(85%)	36(68%)	39(81%)	38(81%)
12	47(89%)	46(88%)	34(64%)	36(75%)	36(77%)
15	46(87%)	45(86%)	34(64%)	36(75%)	35(74%)
18	44(83%)	43(83%)	34(64%)	35(73%)	34(72%)
21	43(81%)	43(83%)	33(62%)	35(73%)	33(70%)
24	42(79%)	42(81%)	33(62%)	34(71%)	33(70%)

Статистическая обработка результатов сохранения конечностей методом Каплана-Мейера представлена на Рисунке 2.

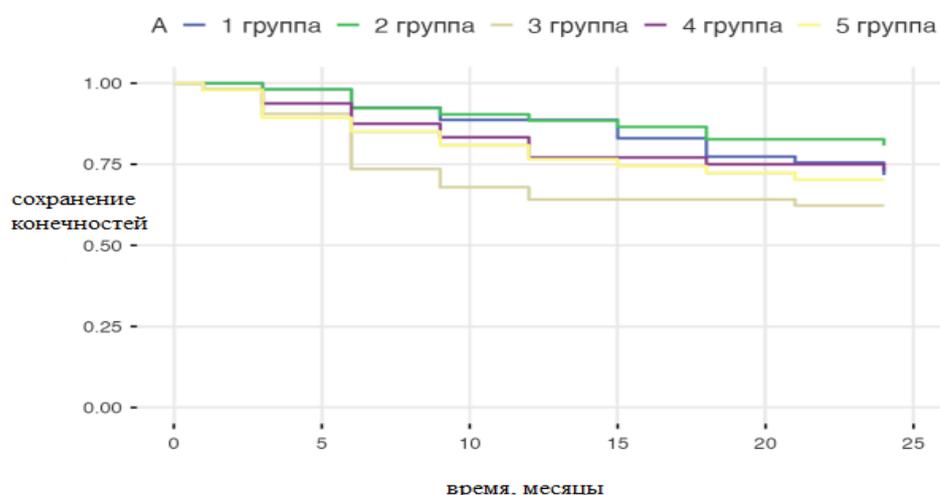


Рисунок 2 – Сохранение конечностей сравниваемых групп. Метод Каплана-Мейера

Выявлены более высокие уровни показателей сохранения конечностей группы реверсивных аутовенозных шунтов относительно группы ксенопротезов у исследуемых пациентов ($P_{2-3} < 0,025$). При сравнении показателей сохранения конечностей между остальными группами статистически достоверной разницы не получено ($P_{3-4} < 0,070$, $P_{3-5} < 0,150$, $P_{4-5} < 0,688$).

Послеоперационные осложнения в группах представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Поздние послеоперационные осложнения за период наблюдения исследуемых пациентов

Осложнения	1 группа (аутовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (аутовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)
Тромбоз	16 (30%)	17 (33%)	30 (57 %)	22 (48%)	22 (47%)
Аневризма	0 (0%)	0 (0%)	8 (15%)	1 (2%)	0 (0%)
Ампутация	11 (20%)	10 (19%)	18 (35 %)	13 (28%)	13 (28%)
Летальность	3 (5,7%)	2 (3,8%)	3 (5,7 %)	2 (4,2%)	2 (4,2%)

При дуплексном сканировании выявлены восемь случаев аневризматической трансформации ксенопротезов (15%). У одного пациента тело ксенопротеза аневризматически расширено до 2,5 см на сроке 21 месяц.

В одном случае тромбоз аневризмы тела ксенопротеза на сроке 15 месяцев без клиники острой ишемии. На сроке 6 месяцев выявлена ложная аневризма центрального анастомоза, что потребовало экстренного оперативного вмешательства – резекция ложной аневризмы с пластикой синтетической заплатой. В остальных случаях выявлены тромбированные аневризмы без клиники острой ишемии.

Через 18 месяцев пациенту после бедренно-дистально-подколенного шунтирования венозным гомографтом выполнено рентген-эндоваскулярная дилатация артерий голени и стопы. Пациент отметил возврат болей покоя в стопе при функционирующем графте. Выписан на 7-е сутки с пульсацией на тыле стопы.

В отдалённом послеоперационном периоде аневризматическая дилатация трупных гомографтов в нашем исследовании выявлена у одного пациента (1%).

Первичная однолетняя проходимость инфраингвинальных реконструкций с использованием аутовен *in situ*, аутовен реверс, ксенопротезов, артериальных и венозных гомографтов составила 79%, 81%, 58%, 67%, 66% соответственно; двухлетняя проходимость – 70%, 67%, 40%, 52%, 51% соответственно.

Сохранность конечности к концу года – 89%, 88%, 64%, 75%, 77% соответственно; двухлетняя – 79%, 81%, 62%, 71%, 70% соответственно.

В нашей работе мы не выявили склонности к аневризматической дегенерации трупных свежеизготовленных сосудов. Это может быть обусловлено способом консервирования, «свежестью» и видовой идентичностью этого биологического кондуита. Мы не использовали трупный материал со сроком консервации более 3 недель. Прочность артериальных гомографтов через год составила 67%, через два года – 52%. Сохранение конечности при использовании артериальных гомографтов составили 75% и 71% соответственно. Прочность венозных гомографтов через год составила 66%, через два года – 51%. Сохранение конечности при использовании венозных гомографтов составили 77% и 70% соответственно. Эти показатели превосходят значения при использовании ксенопротезов, но уступают данным при использовании аутовен. Причём нами не выявлено преимуществ и недостатков использования артериальных гомографтов над венозными трупными кондуитами, так и наоборот. При использовании биологических кондуитов при инфраингвинальном шунтировании отмечено редкое развитие клиники острой ишемии конечности при их тромбозе во всех группах. Что позволяет сохранить конечность при нефункционирующем шунте и ишемии стабилизироваться, перейти в хроническую стадию.

Результаты применения венозных гомографтов в качестве пластического материала для формирования ПСД у больных с ХБП V стадией заболевания

Функционирование ПСД в контрольные сроки представлено в Таблице 6.

Под функционированием мы понимаем проходимость ПСД, наличие систолического шума над ПСД и возможность проведения адекватного диализа через этот доступ.

Таблица 6 – Проходимость ПСД у больных с ХБП V стадии

Срок наблюдения	1 группа (синтетический протез, n=22)	2 группа (гомографт, n=18)	p
1,5 мес.	22(100%)	18(100%)	-
3 мес.	22(100%)	18(100%)	-
6 мес.	21(95%)	18(100%)	-
9 мес.	21(95%)	17(94%)	0,884059
12 мес.	19(86%)	17(94%)	0,396704

При пункции и извлечении игл кровотечения не отмечено из гомографта при проведении гемодиализа за период наблюдения. Значимого уровня рециркуляции в обеих группах не выявлено к концу исследования ($14 \pm 5,1$ % в группе синтетических сосудистых протезов (ССП) и $16 \pm 4,2$ % в группе гомографтов). Аневризматической трансформации гомографтов за 12 месяцев наблюдения не выявлено.

Осложнения в группах представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Послеоперационные осложнения исследуемых пациентов за период исследования

Осложнение	1 группа (синтетический протез, n=22)	2 группа (гомографт, n=18)	p
Тромбоз	3(14%)	1(5,5%)	0,40
Кровотечение	4(18%)	1(5,5%)	0,23
Лимфорей	3(14%)	2(11%)	0,81
Гематома	2(9%)	1(5,5%)	0,67

Статистическая обработка результатов проходимости ПСД у больных с ХБП V стадии методом Каплана-Мейера представлена на Рисунке 3.

Статистически достоверной разницы проходимости постоянного сосудистого доступа между группами к концу исследования не выявлено ($P=0,82$). При пункции и извлечении игл кровотечения не отмечено из гомографта при проведении гемодиализа за период наблюдения.

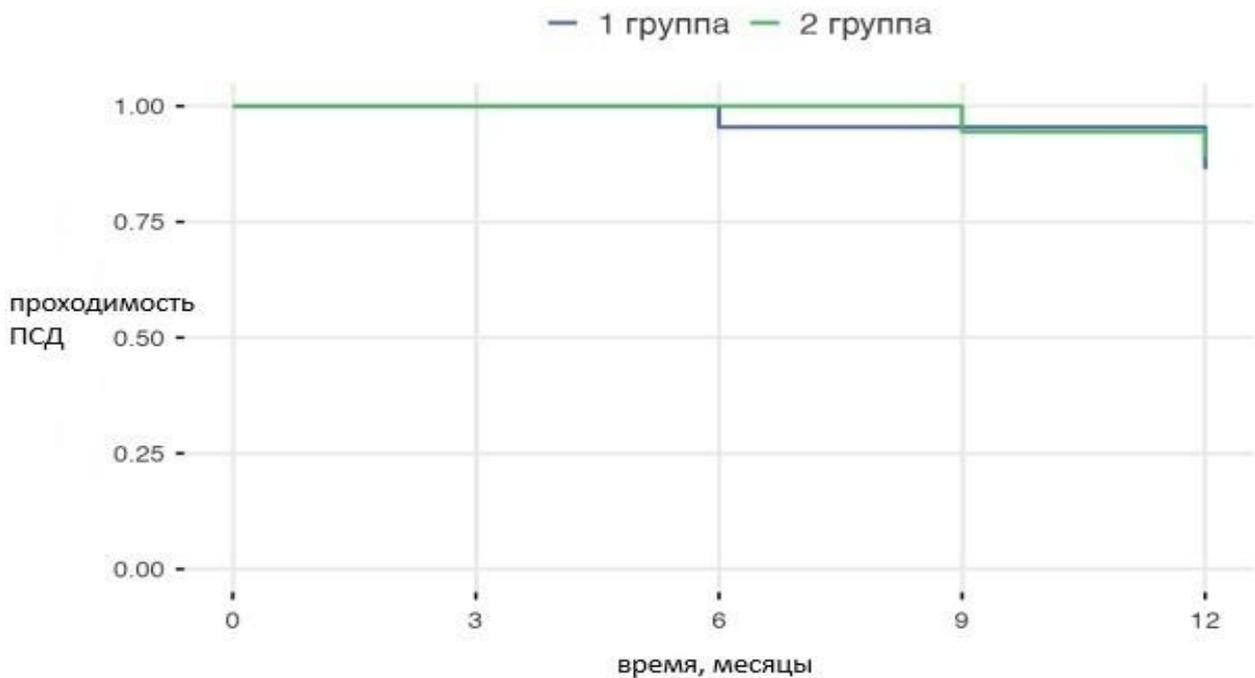


Рисунок 3 – Проходимость ПСД у больных с ХБП V стадии сравниваемых групп

Значимого уровня рециркуляции в обеих группах не выявлено к концу исследования ($14 \pm 5,1$ % в группе ССП и $16 \pm 4,2$ % в группе гомографтов). Аневризматической трансформации гомографтов за 12 месяцев наблюдения не выявлено. Формировании ПСД венозным гомографтом можно считать приемлемой альтернативой синтетическому кондуиту, а при парапротезной инфекции – методом выбора.

Результаты применения трупных гомографтов при «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, аневризмы, травмы сосудов)

В исследование включено всего 20 случаев применения трупных гомографтов при «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, аневризмы, травмы сосудов). 10 пациентов с парапротезной инфекцией БАБШ, 3 пациента с парапротезной инфекцией БПШ, 3 пациента с истинными аневризмами подколенных артерий, 3 пациента ложными аневризмами анастомозов артерий и синтетических кондуитов, 1 пациентка с повреждением плечевой артерии

(Таблица 8). Средний возраст пациентов составил 69 [60; 79] лет. Количество мужчин составило 16 (80%), женщин 4 (20%). Всем включенным в исследование пациентам с «редкими нозологиями» в качестве пластического материала для реконструкции использованы трупные гомографты. Оценены осложнения, летальность, проходимость кондуитов, сохранение конечности, частота образования аневризм биологических кондуитов. Общий период наблюдения составил 2 года.

В рамках данного исследования 10 пациентам было выполнено бифуркационное аорто-бедренное рещунтирование по поводу парапротезной инфекции синтетических бифуркационных кондуитов. По нашим данным летальность после бифуркационного рещунтирования гомографтом инфицированного синтетического кондуита составила 20%. Через 12 месяцев у 5 (50%) бифуркационные графты функционируют. Через 24 месяца у 4 (40%) пациентов бифуркационные графты функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Через 12 месяца 67% линейных гомографтов, применённых при инфицировании линейных синтетических протезов, функционируют. Аневризм гомографтов не выявлено. Аналогичная картина наблюдается через 24 месяца. Наши данные сопоставимы с результатами зарубежных коллег, но при использовании свежезаготовленных гомографтов в нашей работе не встречается аневризм кондуитов в сроки до 24 месяцев. По нашим данным через 12 месяцев у 3 (100%) пациентов после резекции аневризм подколенных артерий и протезирования гомографтом последние функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Что сопоставимо с результатами применения при данной патологии аутологичных вен. Через 24 месяца у 2 (67%) таких больных гомографты также функционируют. К группе поздних осложнений реконструкций магистральных артерий относятся ложные аневризмы анастомозов. Через 12 месяцев у 3 (100%) таких пациентов гомографты функционируют. Через 24 месяца у 2 (67%) таких больных гомографты также функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Ампутиаций в данной когорте пациентов не

выполнялось за период наблюдения. Соответствующий бифуркационный артериальный гомографт в хирургии ложных аневризм дистального аорто-бедренного анастомоза может быть более гемодинамически корректным и выгоднее топографически подходить архитектонике артерий данной области.

По нашему мнению, перспективным является применение гомографтов при повреждении и травме магистральных сосудов.

Алгоритм применения свежезаготовленных гомографтов

При диагностике и в хирургическом лечении хронической ишемии, угрожающей потерей конечности мы в своей практике руководствуемся национальными клиническими рекомендациями. По результатам нашей работы мы не постулируем принципов, противоречащих данному руководству. Алгоритм использования свежезаготовленных гомографтов артерий и вен для выполнения реконструктивных операция на артериях нижних конечностей и формирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа основан на клиническом опыте с учётом возможности применения свежезаготовленных гомографтов с 2019 года и базируется на проведённом нами исследовании (Рисунок 4). При установлении диагноза – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, пациент рассматривается нами с позиции возможного хирургического лечения. Решение по выбору хирургического метода лечения принимается командой, состоящей из сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и кардиолога, исходя из индивидуальных анатомофизиологических особенностей пациентов, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Первично пациент рассматривается с точки зрения возможности применения эндоваскулярных малотравматичных и малоинвазивных технологий, возможностей гибридного подхода. На принципах этих методов мы не останавливаемся. Они хорошо и подробно освещены в клинических рекомендациях. Затем возможно рассмотреть применение открытого сосудистого реконструктивного вмешательства. Открытые операции

выполняются также с использованием синтетических кондуитов (ПТФЭ, дакрон). Позиция выбора – бедренно-проксимально-подколенный и аорто-бедренный сегменты. При локализации дистального анастомоза ниже щели коленного сустава применяются в порядке снижения приоритета аутологичные вены (в том числе малая подкожная вена и подкожные вены верхних конечностей), артериальные и венозные гомографты (в зависимости от наличия на момент необходимости), ксенопротезы. При повторных реконструкциях и обширных трофических расстройствах целесообразнее использовать гомографты от посмертного донора. По результатам нашего исследования показаниями для использования гомографтов можно считать хроническая ишемия, угрожающую потерей конечности, формирование постоянного сосудистого доступа для гемодиализа при ХБП V стадии, парапротезную сосудистую инфекцию, истинные и ложные аневризмы магистральных артерий, травмы и повреждения артерий в условиях инфицированной раны. При «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, истинные аневризмы периферических артерий и ложные аневризмы анастомозов, повреждение магистральных сосудов) при отсутствии аутологичного пластического материала методом выбора считаем применение гомографтов. А при парапротезной инфекции аорто-бедренного синтетического кондуита применение артериальных и венозных гомографтов, безусловно, является предпочтительной методикой.

При формировании ПСД для гемодиализа в порядке убывания приоритета применяется формирование нативных артериовенозных фистул, использование синтетических протезов при исчерпании сосудистого резерва, протезирование венозного колена синтетического протеза в случае его тромбоза (как правило, используется синтетическая «надставка»), затем использование венозных гомографтов, особенно – при парапротезной инфекции синтетического кондуита.

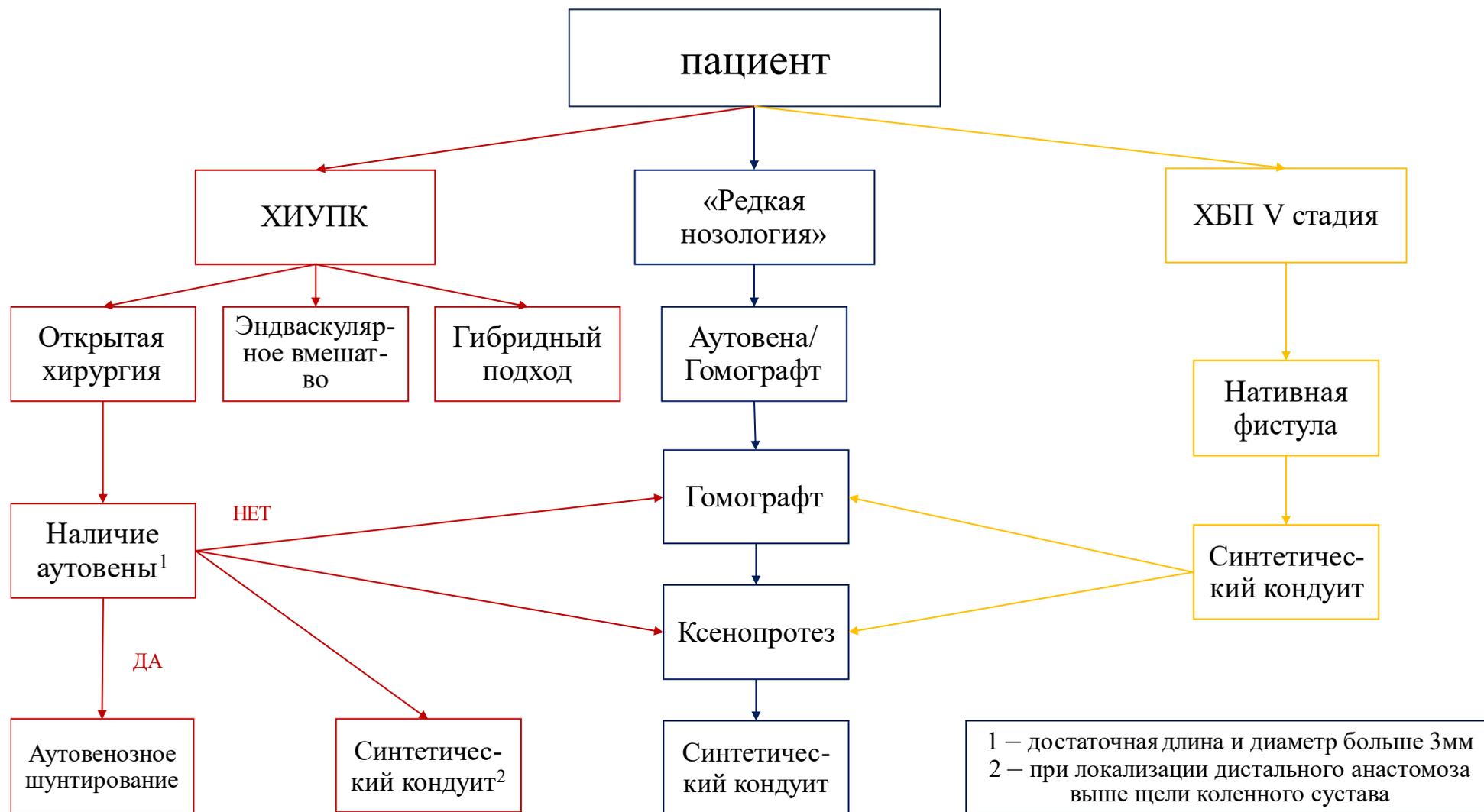


Рисунок 4 – Алгоритм использования свежезаготовленных гомографтов артерий и вен для выполнения реконструктивных операция на артериях нижних конечностей и формирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа

ВЫВОДЫ

1. К концу 28-х суток консервации гомографтов в растворе RPMI 1640 выявлены статистически достоверное утолщение стенки артерии относительно показателей 21-х суток, участки разряжения мышечной ткани. Выявлено уменьшение толщины стенки венозного гомографта без адвентиции ($p=0,014$) в конце 42-х суток на 23,4 % к значению этого показателя на 7-е сутки. При консервации гомографтов в растворе RPMI 1640 выявлено уменьшение количества ядер миоцитов артериальных гомографтов в $0,01 \text{ мм}^2$ ($p=0,003$) на 56%, венозных гомографтов в $0,01 \text{ мм}^2$ ($p=0,024$) на 55% в конце 42-х суток, и далее во все контрольные точки относительно значений 7-х суток. При консервации гомографтов в дистиллированной воде уже к концу 7-х суток наблюдается выраженная деградация слоев стенки гомографта: эндотелиоциты отсутствуют, окрашивание эластических и коллагеновых волокон очень слабое как в артериальном, так и в венозных гомографтах.

2. Прочность консервированных в среде RPMI 1640 трупных гомографтов к 42-м суткам хранения сопоставима с прочностью нативных сосудов и составляет: продольная прочность артериального гомографта – $7,475 \pm 0,75567$ мПа; поперечная прочность – $18,85 \pm 8,52848$ мПа; продольная прочность венозного гомографта – $19,64 \pm 8,02952$ мПа; поперечная прочность – $4,01 \pm 0,77673$ мПа.

3. На основании гистологических и физических исследований оптимальными сроками использования гомографтов при консервации раствором RPMI 1640 можно считать не более 21 суток для артерии и не более 42 суток для вены.

4. Показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, интерлейкин-6, эндотелиальная синтаза оксида азота, простаглицлин) могут быть использованы для диагностики прогрессирования атеросклероза после операций с использованием гомографтов при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей. Повышение уровня ЭТ-1 ($>2,54$ нг/мл) и ИЛ-6 ($>3,396$ нг/мл) являются предикторами тромботических осложнений. Применение

гомографтов не изменяет тенденцию повышения уровней эндотелиальной синтазы оксида азота и простаглицлина при условии рациональной фармакотерапии.

5. Первичная однолетняя проходимость инфраингвинальных реконструкций с использованием аутоуовен по методике *in situ*, аутоуовен по реверсивной методике, ксенопротезов, артериальных и венозных гомографтов составила: 79%, 81%, 58%, 67%, 66% соответственно; двухлетняя проходимость – 70%, 67%, 40%, 52%, 51% соответственно; сохранность конечности к концу 1 года – 89%, 88%, 64%, 75%, 77% соответственно; двухлетняя – 79%, 81%, 62%, 71%, 70% соответственно. Лучшие показатели проходимости установлены в группе использования аутоуовен по методике *in situ* (Log-rank, $P=0,00029$). Вероятность тромбоза кондуита за период наблюдения при использовании ксенопротеза в 3,59 выше ($P < 0,001$) вероятности тромбоза при аутоуовенозном шунтировании по методике *in situ*. При использовании артериального гомографта – выше в 2,15 раза ($P=0,037$). При применении венозного гомографта – выше в 2,43 раза ($P=0,013$).

6. Результаты применения венозных гомографтов при формировании постоянного сосудистого доступа у пациентов с хронической болезнью почек V стадии сопоставимы с применением синтетических протезов: синдром рециркуляции – $16\pm 4\%$ и $14\pm 5\%$, соответственно; проходимость через 1 год – 96% и 86% соответственно ($P=0,82$); разница частоты выявления ранних и отдаленных послеоперационных осложнений в исследуемых группах статистически незначима.

7. Применение гомографтов в качестве материала для реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на магистральных сосудах нижних конечностей и/или при формировании постоянного сосудистого доступа у больных с хронической болезнью почек V стадии показано: при хронической ишемии, угрожающей потерей конечности; парапротезной инфекции; истинных и ложных аневризмах с риском инфицирования; формировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа при риске инфицирования и/или

исчерпанию резерва сосудистого русла пациента; травме и повреждении артерий в условиях инфицированной раны.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование гомографтов при консервации раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C возможно в срок до 21-х суток для артериального гомографта и до 42-х суток для венозного гомографта. (Рационализаторское предложение № 1459 от 21.09.2023).

2. После выполнения реконструктивных операций пациентам с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности с использованием гомографтов рекомендуется выполнять измерения уровня эндотелина-1, интерлейкина-6, эндотелиальной синтазы оксида азота, простациклина в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев с целью оценки риска тромботических осложнений. Повышение уровня ЭТ-1 (выше 2,54 нг/мл) и ИЛ-6 (выше 3,396 нг/мл) являются предикторами тромботических осложнений после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей с использованием гомографтов.

3. При недоступности аутовены в хирургическом лечении пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности при выборе биологического кондуита предпочтение стоит отдавать свежезаготовленным гомографтам.

4. Формирование постоянного сосудистого доступа венозным гомографтом можно считать приемлемой альтернативой синтетическому кондуиту, а при парапротезной инфекции – методом выбора (патент РФ на изобретение 2740432 С1, 14.01.2021. Заявка № 2020123704 от 17.07.2020).

Свежезаготовленные гомографты рекомендовано использовать при проведении реконструктивных вмешательств на артериях по следующим показаниям: хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности; формирование ПСД для гемодиализа больным с хронической болезнью почек V стадии; парапротезная инфекция после применения синтетических кондуитов в

сосудистых реконструкциях; истинные и ложные аневризмы магистральных артерий; травмы и повреждения артерий в условиях инфицированной раны.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карпов, В.В. Посмертное донорство органов и тканей в Рязанской области / Р.Е. Калинин, Д.В. Карпов, Д.А. Хубезов, А.Ю. Карпунин, О.В.Зайцев, Д.И. Первов, В.В.Карпов, В.В. Барсуков, А.Ю. Кошкин // В сборнике: Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле. Рязань. – 2020. – С. 76-77.

2. Карпов, В.В. Место артериальных аллографтов в реконструктивной хирургии магистральных артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, Н.А. Соляник, А.С. Пшенников, И.А. Сучков, А.А. Егоров, **В.В. Карпов** // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2020. – Т.9. – С. 69-74.

3. Карпов, В.В. Первый опыт применения аллографтов в хирургии магистральных артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.С. Пшенников, А.А. Егоров // **Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.** – 2020. – Т.9, № 3. – С. 442-448.

4. Карпов, В.В. Старт программы посмертного донорства органов в Рязанской области / Д.В. Карпов, Д.А. Хубезов, Д.И. Первов, **В.В. Карпов**, В.В. Барсуков, А.Ю. Кошкин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т.22, № 5. – С. 29.

5. Карпов, В.В. Гибридный подход применения артериального аллографта в реконструктивной хирургии магистральных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, Н.А. Соляник, А.С. Пшенников, А.А. Егоров // **Казанский медицинский журнал.** – 2021. – Т. 102, № 1. – С. 104-109.

6. Карпов, В.В. Формирование постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа донорской алловеной / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., **Карпов В.В.**, Климентова Э.А., Карпов Д.В. // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2021. – Т.14, № 1. – С. 98-103.

7. Карпов, В.В. Возможности трансплантации сосудов в urgentной хирургии магистральных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.А. Егоров, А.С. Пшенников, Д.В. Карпов, А.А. Крылов // **Новости хирургии.** – 2021. – Т.29, № 6. – С. 747-753.

8. Карпов, В.В. Актуальные вопросы сосудистой хирургии в аспекте трансплантации магистральных артерий и вен / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.А. Егоров, Д.В. Карпов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 159.

9. Карпов, В.В. Использование аллографтов при инфрапопliteальном шунтировании артерий голени при хронической ишемии, угрожающей потерей конечности / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.А. Егоров. // В сборнике: Материалы VII Съезда хирургов юга России с международным участием. Посвященного памяти президента Ассоциации врачей хирургического

профиля и председателя научного хирургического общества на Кавказских минеральных Водах Э.А. Восканяна. Пятигорск. – 2021. – С. 98.

10. Карпов, В.В. Использование гомографтов при формировании постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.А. Егоров. // В сборнике: Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2021. – Т.22, №6. – С. 91.

11. **Карпов, В.В.** Бифуркационное аорто-глубокобедренное репротезирование аллографтом при инфицировании синтетических кондуитов / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.С. Пшенников, А.А. Егоров, Э.А. Климентова // В сборнике: Ангиология и сосудистая хирургия XXXVI Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. – 2021. – Т.27, №2. – С. 285.

12. **Карпов, В.В.** Донорская алловена в хирургии постоянного сосудистого доступа / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров, В.В. Карпов, Э.А. Климентова А.С.Пшенников. В сборнике: Ангиология и сосудистая хирургия XXXVI Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. – 2021. – Т.27, №2. – С. 304.

13. Карпов, В.В. Применения аллографтов в хирургическом лечении аневризм подколенных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.А. Егоров // **Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.** – 2022. – Т.30, № 1. – С. 115-122.

14. Карпов, В.В. Опыт нашей больницы в трансплантации магистральных артерий и вен / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.А. Егоров, Д.В. Карпов, О.В. Зайцев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т.24, № 5. – С. 197.

15. Карпов, В.В. История применения гомографтов в сосудистой хирургии / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.А. Егоров. // В сборнике: Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева Сердечно-сосудистые заболевания. – 2022. – Т.23, №3. – С. 153.

16. **Карпов, В.В.** Отдалённые результаты использования трупных гомографтов в формировании постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.А. Егоров. // В сборнике: Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева Сердечно-сосудистые заболевания. – 2022. – Т.23, № 3. – С. 70.

17. **Карпов, В.В.** Гистологическая картина трупных гомографтов при различных сроках и вариантах консервации / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.А. Егоров, И.И. Виноградов // В сборнике: Ангиология и сосудистая хирургия XXXVII Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. – 2022. – Т.28, №1. – С. 91.

18. **Карпов, В.В.** Использование гомографтов при парапротезной инфекции в хирургии магистральных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.А. Егоров // В сборнике: Ангиология и сосудистая хирургия XXXVII Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. – 2022. – Т.28, №1. – С. 103.

19. **Карпов, В.В.** Опыт применения гомографтов при шунтировании артерий голени при критической ишемии конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.А. Егоров // В сборнике: *Ангиология и сосудистая хирургия ХХХVII Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии.* – 2022. – Т.28, №1. – С. 105.

20. Карпов, В.В. История применения гомографтов в сосудистой хирургии (Литературный обзор) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, А.А. Егоров, А.С. Пшенников // **Наука молодых (Eruditio Juvenium).** – 2022. – Т.10, № 3. – С. 335-348.

21. Карпов, В.В. Показания к использованию гомографтов в реконструктивной сосудистой хирургии / **В.В. Карпов**, И.А. Сучков А.А. Р.Е. Калинин, А.А. Егоров // В сборнике: *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева Сердечно-сосудистые заболевания.* – 2023. – Т.24, №3. – С. 61.

22. Карпов, В.В. Особенности морфогистологической картины гомографтов в различные сроки консервации. / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, Э.А. Климентова, А.П. Швальб, Д.В. Гузаиров, А.А.Егоров // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.** – 2023. – Т.11, № 4 (42). – С. 75-82.

23. Карпов, В.В. Маркеры дисфункции эндотелия после операций с использованием гомографтов в реконструкции артерий нижних конечностей (пилотное исследование) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов**, Э.А. Климентова, А.А.Егоров, А.А. Никифоров // **Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского.** – 2024. – Т.30, №1. – С. 138-145.

24. **Карпов, В.В.** Использование трупных гомографтов в хирургическом лечении критической ишемии конечностей / В.В. Карпов, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, А.А. Егоров, И.А. Сучков // Бюллетень НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2024. – Т.25, №6. – С. 75

25. Карпов, В.В. Дистальное шунтирование при критической ишемии с использованием родственной донорской вены / **В.В. Карпов**, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров, О.В. Зайцев, А.С. Пшенников, Д.В. Карпов // **Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.** – 2024. – Т.13, № 1. – С. 134-139.

26. Карпов, В.В. Результаты инфрапоплитеальных реконструкций при критической ишемии нижних конечностей с использованием биологических кондуитов / **В.В. Карпов**, Р.Е. Калинин, Д.В. Карпов, А.А. Егоров, И.А. Сучков // **Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2024. – Т.66, №5. – С. 690-698.

27. **Karpov, V.V.** Our experience in the use of xenografts in the surgical treatment of chronic limb-threatening ischemia (CLTI) / I.A. Suckkov, R.E. Kalinin, A.S. Pshennikov, V.V. Karpov, A.A. Egorov, N.D. Mzhavanadze // *Annals of vascular diseases.* PL-0-014. Vol. 18. Supplment 2025. ISSN 1881-641X.

28. **Karpov, V.V.** Results of infrainguinal arterial reconstructions in chronic limb-threatening ischemia using the reversed autologous vein and in situ bypass technique / I.A. Suckkov, R.E. Kalinin, A.S. Pshennikov, V.V. Karpov, A.A. Egorov, N.D. Mzhavanadze // *Annals of vascular diseases.* PL-0-015. Vol. 18. Supplment

2025. ISSN 1881-641X.

29. **Карпов, В.В.** Результаты применения венозных гомографтов для формирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.А. Егоров, А.Т. Аvezов, Д.В. Карпов // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.** – 2025. – Т.20, №3. – С. 33-36.

30. **Карпов, В.В.** Динамика количества ядер миоцитов мышечных порций стенок артериального и венозного гомографтов при длительной консервации / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.П. Швальб, Д.В. Гузаиров, Т.М. Черданцева // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** – 2025. – Т.33, № 3. – С. 345-360.

31. **Карпов, В.В.** Особенности гистологической картины гомографтов при консервации в дистиллированной воде / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.П. Швальб, Д.В. Гузаиров, Т.М. Черданцева // **Наука молодых (Eruditio Juvenium).** – 2025. – Т.13, № 3. – С. 369-380.

32. **Карпов, В.В.** Прочность гомографтов в различные сроки консервации / В.В. Карпов, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Ю. Городков, А.А. Сергеев, Д.В. Карпов // **Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2025. – № 5.

33. Патент на изобретение 2740432 С1, 14.01.2021. Заявка № 2020123704 от 17.07.2020. Способ формирования постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа. Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров, **В.В. Карпов.**

34. Патент на изобретение 2749940 С1, 21.06.2021. Заявка № 2020139048 от 28.11.2020. Способ лечения аневризмы дистального анастомоза синтетического аорто-бедренного шунта. Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов,** А.А. Егоров, А.С. Пшенников.

35. Патент на изобретение 2768459 С1, 24.03.2022. Заявка № 2021118139 от 22.06.2021. Способ лечения аневризмы подколенной артерии. Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров, **В.В. Карпов,** С.С. Якушин.

36. Удостоверение на рационализаторское предложение № 1459 от 21.09.2023. Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **В.В. Карпов,** А.А. Егоров, А.П. Швальб, Д.В. Гузаиров «Способ оценки степени деструкции сосудов трупных гомографтов, консервированных в растворе RPMI 1640».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВФ – артериовенозная фистула
 АД – артериальное давление
 АКШ – аортокоронарное шунтирование
 БАБШ – бифуркационное аорто-бедренное шунтирование
 БазВ – базилярная вена
 БПП – бедренно-подколенное протезирование

БППШ – бедренно-подколенное шунтирование
 ВКМ – внеклеточный матрикс
 ВНЯВ – внутренняя яремная вена
 ВСА – внутренняя сонная артерия
 ВТК – ветвь тупого края (левая краевая (маргинальная) ветвь, артерия тупого края
 ГБ – гипертоническая болезнь

ГД – гемодиализ	ПББА – передняя большеберцовая артерия
ГАБ (ГБА) – глубокая артерия бедра	ПКА – правая коронарная артерия
ГАГ – гликозаминогликаны	ПкА – подколенная артерия
ГМК – гладкомышечные клетки	ПлА – плечевая артерия
ГолВ – головная вена	ПлВ – плечевая вена
ДВ – диагональная ветвь	ПодмВ – подмышечная вена
ДИ – доверительный интервал	ПромВЛ – промежуточная вена локтя
ДС – дуплексное сканирование	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ДЭ – дисфункция эндотелия	СД – сахарный диабет
ЗББА – задняя большеберцовая артерия	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЗБВ – заднебоковая ветвь	ТПС – тибियोперонеальный ствол
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии
ИЛ-6 – интерлейкин-6	УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ИМ – инфаркт миокарда	ХБП – хроническая болезнь почек
ИМК – интимо-мускулярный комплекс	ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности
ИФА – иммуноферментный анализ	ЦВК – центральный венозный катетер
КА – коронарные артерии	ЭП – эндопротезирование
КАГ – коронароангиография	ЭТ-1 – эндотелин-1
КИНК – критическая ишемия нижних конечностей	ААТВ – американская ассоциация банков тканей
ЛКА – левая коронарная артерия	АРАСТВ – asia pacific association of surgical tissue banking
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	ВН4 – кофактор тетрагидробиоптерин
МАГАТЭ – международное агентство по атомной энергетике	ВIS – bioimplant Services
МБА – малоберцовая артерия	ЕАТВ – европейская ассоциация банков тканей
МКБ – мочекаменная болезнь	FAD – флавинадениндинуклеотид
ММП – матриксная металлопротеиназа	FMN – флавиномононуклеотид
МРТ – магнитно-резонансный томограф	eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
НарПА – наружная подвздошная артерия	ePTFE – расширенный политетрафторэтилен
НСА – наружная сонная артерия	IAEA – international atomic energy agency
ОА – огибающая артерия	FDA – food and drug administration
ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	GCP – good clinical practice
ОБА – общая бедренная артерия	NADPH- никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОПА – общая подвздошная артерия	PGI2 – простаглицлин
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия	RPMI – roswell park memorial institute
ПСД – постоянный сосудистый доступ	
ПТФЕ (PTFE) – политетрафторэтилен	
ПБА – поверхностная бедренная артерия	