

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**А. А. ЛЫЗИКОВ**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**  
**АРТЕРИАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИЙ**  
**ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ**  
**ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**Монография**

**Гомель**  
**ГомГМУ**  
**2012**

УДК 616.13-007.272-06:616.9]-089

**Лызык, А. А.** Хирургическое лечение артериальных окклюдий при высоком риске инфекционных осложнений: монография / А. А. Лызык. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — 196 с.: ил. — ISBN 978-985-506-454-2

Реконструкция сосудистого русла является наиболее сложным разделом ангиохирургии. В книге подробно изложены сведения о физиологии сердечно-сосудистой системы, о патогенезе, клинической картине и основных вопросах диагностики окклюдизирующих заболеваний артерий. Детально рассмотрены вопросы применения искусственных протезов сосудов. Большое внимание уделено инфекционным осложнениям при применении искусственных кондуитов как основной проблемы современной ангиохирургии, а также новые пути борьбы с ними.

Утверждена и рекомендована к изданию  
Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
28 сентября 2012 г., протокол № 6.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой хирургии ФПКС  
Витебского государственного медицинского университета  
***В. И. Петухов;***

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры хирургических болезней  
Российского Научно-исследовательского медицинского  
университета им. Н. М. Пирогова  
***В. Н. Шиповский***

ISBN 978-985-506-454-2

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2012

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |            |
|--|------------|
| <i>Глава 1. Физиология сердечно-сосудистой системы.....</i>  | <i>4</i>   |
| <i>Глава 2. Гемостаз.....</i>  | <i>23</i>  |
| <i>Глава 3. Этиология и патогенез окклюзирующих поражений артерий.....</i>   | <i>31</i>  |
| 3.1. Некоронарный атеросклероз .....   | 31         |
| 3.2. Хронические окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей.....   | 38         |
| 3.3. Хронические окклюзирующие синдромы верхних конечностей.....   | 47         |
| 3.4. Болезнь Бюргера .....   | 54         |
| 3.5. Острая артериальная недостаточность.....  | 59         |
| <i>Глава 4. Инструментальная диагностика поражений артерий.....</i>  | <i>62</i>  |
| <i>Глава 5. Хирургическое лечение артериальных окклюзий. Техника и технология.....</i>   | <i>73</i>  |
| 5.1. Основы сосудистой хирургической техники.....  | 73         |
| 5.2. Сосудистые протезы.....   | 81         |
| 5.3. Аутологичная вена как протез сосуда.....  | 85         |
| 5.4. Морфофункциональные аспекты применения глубоких вен .....   | 96         |
| 5.5. Сравнительная характеристика сосудистых протезов.....   | 113        |
| <i>Глава 6. Инфекционные осложнения при применении искусственных протезов.....</i>   | <i>116</i> |
| 6.1. Инфекция протезов.....  | 116        |
| 6.2. Определение групп риска развития поздних осложнений имплантации сосудистых протезов.....  | 126        |
| 6.3. Микробиологическая характеристика трофических язв различной этиологии .....   | 131        |
| <i>Глава 7. Экспериментальное обоснование целесообразности первичных аутовенозных реконструкций аорто-подвздошного сегмента.....</i>   | <i>137</i> |
| 7.1. Моделирование условий высокого риска инфекционных осложнений в эксперименте .....   | 137        |
| 7.2. Имплантация комбинированного протеза в эксперименте .....   | 144        |
| <i>Глава 8. Оценка эффективности и безопасности первичных аутовенозных реконструкций аорто-подвздошного сегмента в клинике.....</i>  | <i>154</i> |
| 8.1. Определение сегментов глубоких вен, наиболее безопасных для изъятия из кровотока на модели острого флеботромбоза .....  | 154        |
| 8.2. Метод реконструктивного оперативного лечения при окклюзирующих заболеваниях аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском гнойно-некротических осложнений.....                           | 159        |
| 8.3. Результаты применения аутовенозных реконструкций для первичного реконструктивного лечения окклюзирующих поражений аорто-подвздошного сегмента у пациентов с гнойно-некротическими поражениями ..... | 169        |
| <i>Глава 9. Перспективные альтернативные способы восстановления кровообращения .....</i>   | <i>176</i> |
| <i>Литература .....</i>  | <i>180</i> |

## ГЛАВА 1. ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Сосудистая хирургия имеет ряд специфических черт, которые отличают ее от других специальностей. Основным является тот факт, что при артериальных реконструкциях во главу угла при принятии решения ставится вопрос функциональной адекватности кровотока, а не анатомическая целостность. Этим соображением объясняется существование целого раздела реконструкций, называемых экстраанатомическими реваскуляризациями. Типичным примером такой реконструкции является подмышечно-бедренное шунтирование, когда кровоснабжение нижних конечностей выполняется из ветвей дуги аорты. В ангиологии важно как понимание физических основ, таких как гидродинамика, так и осмысление физиологической составляющей в части регуляции сложных взаимоотношений системы сердца и сосудов с организмом в целом. Поэтому мы посчитали уместным изложить в данной работе краткие основы физиологии сердечно-сосудистой системы.

### КОМПОНЕНТЫ СОСУДИСТОГО РУСЛА:

#### *Системные артерии*

1. Обладают толстой стенкой и находятся под высоким давлением.
2. Доставляют оксигенированную кровь к органам.
3. Объем крови, находящийся в системных артериях, называется «сжатый объем».

#### *Артериолы*

1. Являются наименьшими ветвями артерий.
2. Стенка содержит гладкомышечные волокна и обильно иннервирована автономными нервными волокнами.
3. Сопротивление артериол регулируется автономной нервной системой.
4. Являются местом наибольшего сопротивления в сердечно-сосудистой системе.

#### *Капилляры*

1. Являются тонкостенными.
2. Являются местом обмена питательных веществ, воды и газов.
3. Капиллярное русло обладает наибольшей площадью поверхности и поперечного сечения.

#### *Венулы*

1. Иннервируются автономной нервной системой.

#### *Вены*

2. Прогрессивно сливаются, формируя вены большего калибра, вплоть до полых вен (верхней и нижней), возвращая кровь в сердце.
3. Находятся под наименьшим давлением.
4. Содержат наибольшее количество крови в сердечно-сосудистой системе.
5. Объем крови, содержащийся в венозном русле, называется «несжатый объем».

## ГЕМОДИНАМИКА

*Скорость кровотока* может быть выражена следующей формулой:

$$V = Q / A,$$

где  $V$  — скорость, см/с;

$Q$  — кровоток, мл/мин;

$A$  — площадь поперечного сечения, см<sup>2</sup>.

Скорость прямо пропорциональна объемному кровотоку и обратно пропорциональна площади поперечного сечения на любом уровне сердечно-сосудистой системы.

Например, скорость кровотока больше в аорте (малая площадь поперечного сечения), чем в капиллярном русле (большая площадь поперечного сечения).

Меньшая скорость кровотока в капиллярах оптимизирует обмен веществ через капиллярную стенку.

*Кровоток* может быть выражен следующей формулой:

$$Q = \Delta P / R,$$

или

$$\text{Сердечный выброс} = \frac{\text{среднее АД} - \text{давление в правом предсердии}}{\text{общее периферическое сопротивление}},$$

где  $Q$  — сердечный выброс, мл/мин;

$\Delta P$  — градиент давления, мм Hg;

$R$  — общее периферическое сопротивление, мм Hg /мл/мин.

Формула для кровотока аналогично закону Ома для электрических цепей ( $I = V/R$ ), где поток аналогичен току, а давление — напряжению.

Градиент давления  $\Delta P$  определяет кровоток. Таким образом, кровь течет из области высокого давления к низкому и поток обратно пропорционален сопротивлению кровеносных сосудов.

*Сопротивление*

Формулой Poiseuille описывается сопротивление кровеносных сосудов.

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4},$$

где  $R$  — сопротивление;

$\eta$  — вязкость крови;

$L$  — длина кровеносного сосуда;

$r^4$  — радиус сосуда в 4-й степени.

Сопротивление прямо пропорционально вязкости крови и длине сосуда. Например, увеличенная вязкость вследствие увеличенного гематокрита будет увеличивать сопротивление и снижать поток.

Сопротивление обратно пропорционально радиусу сосуда в 4-й степени. Это мощное соотношение. Например, если радиус сосуда снижается в 2 раза, то сопротивление увеличивается в 16 раз ( $r^4$ ) и кровоток таким образом уменьшается в 16 раз.

### *Параллельные и последовательные сопротивления*

Примером параллельного сопротивления является системная циркуляция: в каждый орган приходят артерии, которые являются ветвями аорты. Общее сопротивление при параллельном соединении выражается следующей формулой:

$$\frac{1}{R_{\text{общее}}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \dots + \frac{1}{R_n},$$

где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_n$  — сопротивление почечных, печеночных и других артерий соответственно. Общее сопротивление меньше, чем отдельных артерий.

Примером *последовательного сопротивления* является расположение кровеносных сосудов внутри отдельного органа. Каждый орган кровоснабжается большой артерией, меньшими артериями, затем артериолами, капиллярами и венами, сообщающимися последовательно. Общее сопротивление есть сумма отдельных сопротивлений, как в следующей формуле:

$$R_{\text{общ}} = R_{\text{артерий}} + R_{\text{артериол}} + R_{\text{капилляров}}.$$

### *Ламинарный и турбулентный потоки*

Ламинарный поток прямолинеен, турбулентный — нет. Для оценки характера кровотока предложено число Reynold, которое позволяет прогнозировать, будет поток турбулентным или ламинарным.

Когда число Reynold увеличивается, то растет тенденция к турбулентности, которая вызывает слышимые вибрации, называемые **шумами**. Число Reynold (и, следовательно, турбулентность), увеличивается под влиянием следующих факторов:

1. Уменьшение вязкости крови (например, уменьшение гематокрита вследствие анемии)

2. Увеличение скорости крови (например, сужение сосуда).

*Емкость (растяжимость или compliance* отражает растяжимость сосудов.

Емкость может быть выражена следующей формулой:

$$C = V/P,$$

где  $C$  — эластичность, мл/мм Hg;

$V$  — объем, мл;

$P$  — давление, мм Hg.

Емкость прямо пропорциональна объему и обратно пропорциональна давлению и отражает изменение объема в зависимости от изменения давления.

Этот показатель существенно больше для вен, чем для артерий, в результате чего больший объем крови содержится в венах (несжатый объем), чем в артериях (сжатый объем).

Изменения в эластичности вен вызывают изменения в несжатом объеме. Например, уменьшение венозной эластичности уменьшает несжатый объем и увеличивает сжатый путем перемещения крови из венозного русла в артериальное.

Эластичность артерий уменьшается по мере старения — с возрастом артерии становятся менее растяжимыми.

#### *Профиль давления в сосудах*

По мере прохождения крови по системному руслу давление прогрессивно снижается в результате сосудистого сопротивления. Таким образом, давление будет наибольшим в аорте и наименьшим в полых венах.

Наибольшее падение давления происходит в артериолах, т. к. они обладают наибольшим сопротивлением.

*Артериальное давление* является пульсирующим, то есть изменяется скачкообразно, и непостоянно в течение сердечного цикла.

*Систолическое давление* — это наибольшее артериальное давление за весь сердечный цикл, которое формируется при сокращении сердца и выбросе крови в артериальное русло.

*Диастолическое давление* — это наименьшее артериальное давление за весь сердечный цикл, которое формируется при расслаблении сердца и возврате крови в него из вен.

*Пульсовое давление* — это разность систолического и диастолического артериального давления.

Наиболее важной детерминантой пульсового давления является ударный объем. По мере выброса крови из левого желудочка в артериальное русло происходит резкий рост систолического давления из-за относительно низкой эластичности артерий. Так как остаточный объем остается неизменным в течение систолы желудочков, то пульсовое давление растет в той же степени, что и систолическое.

Уменьшение эластичности артерий, например, в пожилом возрасте или при наличии сахарного диабета, вызывает рост пульсового давления.

*Среднее артериальное давление* может быть приблизительно рассчитано как диастолическое давление плюс  $\frac{1}{3}$  пульсового давления.

## **ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА**

*Электрокардиограмма* является отражением электрической активности сердца и включает следующие основные составные элементы:

*Волна P* отражает деполяризацию предсердной мышцы, и не включает реполяризацию предсердия, которая «похоронена» в комплексе QRS.

*PR интервал* — это интервал от первой предсердной деполяризации до начала Q волны (первичная деполяризация желудочка). Имеет свойство увеличиваться при замедлении скорости проведения в AV узле (как при блокаде), а также зависит от частоты сердечных сокращений. Когда частота сердечных сокращений увеличивается, PR интервал уменьшается.

*Комплекс QRS* отражает деполяризацию желудочка.

*QT интервал* — это интервал от начала Q волны до конца T волны. Этот элемент электрокардиограммы представляет полный период деполяризации и реполяризации желудочка.

*ST сегмент* — это сегмент от конца S волны до начала T волны. Он является изоэлектрическим и представляет период, когда весь желудочек деполяризован.

*T волна* отражает реполяризацию желудочков.

*Потенциалы действия* формируются следующим образом: мембранный потенциал покоя определяется проводимостью для ионов  $K^+$  и приближается к потенциалу равновесия  $K^+$ . Входящий ионный ток приносит положительный заряд в клетку и деполяризует мембранный потенциал. Исходящий ионный ток выносит положительный заряд из клетки и гиперполяризует мембранный потенциал. Роль  $Na^+ - K^+$  трифосфатазы (АТФазы) заключается в поддержании ионных градиентов через мембрану.

*Желудочек, предсердие и система Пуркинье* обладают стабильными мембранными потенциалами покоя около  $-90mV$ , что приближается к потенциалу равновесия  $K^+$ . На этом уровне потенциалы действия длительные, особенно в желудочках, где они составляют 300 мс.

*Фаза 0* — это пик потенциала действия. Она вызвана транзиторным увеличением проводимости ионов  $Na^+$ . Это увеличение приводит к входящему току  $Na^+$ , что деполяризует мембрану. На пике потенциала действия мембранный потенциал приближается к потенциалу равновесия  $Na^+$ .

*Фаза 1* — это короткий период начальной реполяризации. Первичная реполяризация кардиомиоцитов вызвана исходящим током, частично из-за выхода ионов  $K^+$  из клетки (как по электрическому, так и по химическому градиентам), частично из-за уменьшения проводимости  $Na^+$ .

*Фаза 2* представляет собой плато потенциала действия. Она вызвана преходящим увеличением проводимости  $Ca^{2+}$ , что приводит к входящему току ионов  $Ca^{2+}$  и увеличению проводимости ионов  $K^+$ . Во время этого плато входящий и исходящий токи приблизительно равны, и, таким образом, мембранный потенциал стабилен на уровне плато.

*Фаза 3* отражает реполяризацию. Во время фазы 3, проводимость  $Ca^{2+}$  уменьшается, а проводимость ионов  $K^+$  увеличивается и преобладает. Высокая проводимость ионов  $K^+$  приводит к большому исходящему току  $K^+$ , что вновь гиперполяризует мембрану до потенциала равновесия  $K^+$ .

*Фаза 4* — это потенциал покоя. Представляет собой период, во время которого входящий и исходящий токи равны и мембранный потенциал приближается к потенциалу равновесия  $K^+$ .

*Синоатриальный (СА) узел* в норме — водитель ритма сердца. Не имеет постоянного потенциала покоя и отражает деполяризацию фазы 4 или автоматизм.

*Атриовентрикулярный (АВ) узел и система Гиса-Пуркинье* являются латентными водителями ритма, обладают автоматизмом и могут перекрывать ритм СА узла, если последний не функционирует. Внутренняя частота фазы 4 деполяризации (и частота сердечных сокращений) медленнее в АВ узле и системе Пуркинье, чем в СА узле:

СА узел > АВ узел > Гис-Пуркинье.

*Фаза 0* — это пик потенциала действия. Он вызван увеличением проводимости  $\text{Ca}^{2+}$ . Это увеличение приводит к входящему току  $\text{Ca}^{2+}$ , что сдвигает мембранный потенциал к потенциалу равновесия  $\text{Ca}^{2+}$ . Ионная основа для фазы 0 отличается от таковой для желудочка (где она является результатом входящего тока  $\text{Na}^+$ )

*Фаза 3* — это реполяризация. Она вызвана увеличением проводимости  $\text{K}^+$ . Это увеличение вызывает исходящий ток  $\text{K}^+$ , что приводит к реполяризации мембранного потенциала.

*Фаза 4* — фаза медленной деполяризации. Она определяет активность водителя ритма СА узла (автоматизм) и вызвана увеличением проводимости  $\text{Na}^+$ , что приводит к входящему току  $\text{Na}^+$ , называемому  $I_f$ .  $I_f$  запускается реполяризацией мембраны во время предшествующего потенциала действия.

*Фазы 1 и 2* — не представлены в потенциале действия СА узла.

*Скорость проведения* отражает время, необходимое для распространения возбуждения по сердечной мышце. Она зависит от величины входящего тока во время пика потенциала действия. Чем больше входящий ток, тем больше скорость проведения.

— Самая высокая скорость — в системе Пуркинье.

— Самая низкая — в АВ узле (длинный PR интервал на ЭКГ), обеспечивает заполнение желудочка перед сокращением. Если проведения через АВ узел ускорится, то заполнение желудочка может пострадать.

*Возбудимость* — это способность сердца создавать потенциал действия в ответ на входящий деполяризующий ток. Она изменяется в течение потенциала действия. Эти изменения описываются как рефрактерные периоды. Возбудимость отражает восстановление каналов, которые обеспечивают входящий ток и для пика потенциала действия.

*Абсолютный рефрактерный период (АРП)* начинается с пика потенциала действия и заканчивается после плато и отражает время, в течение которого никакой потенциал действия невозможен.

*Эффективный рефрактерный период (ЭРП)* несколько длиннее, чем АРП. Это период, в течение которого проведенный потенциал действия не может быть распространен далее.

*Относительный рефрактерный период (ОРП)* следует за АРП, когда реполяризация почти завершена. Отражает период, во время которого потенциал действия может быть создан, но для этого требуется входящий ток больше обычного.

## **СЕРДЕЧНАЯ МЫШЦА И СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС**

*Структура кардиомиоцита* состоит из следующих элементов:

*Саркомер* — это сократительный элемент кардиомиоцита. Он аналогичен саркомеру скелетного миоцита и находится между Z-линиями. Так же, как и скелетный аналог, он содержит толстые волокна (миозин) и тонкие волокна (актин, тропонин и тропомиозин). Как и в скелетном миоците,

сокращение происходит по модели скользящих волокон, когда актиновые волокна скользят вдоль прилежащих миозиновых волокон за счет размыкания и перестройки мостиков между актином и миозином.

*Соединительные диски* находятся в Z-линиях. Их функция заключается в обеспечении межклеточного контакта.

*Щелевые соединения* находятся в соединительных дисках. Они являются местами низкого сопротивления между клетками, обеспечивая быстрое электрическое распространение потенциала действия. Именно этот элемент дает основание утверждать, что сердце работает как электрический синцитий.

*Митохондрии* более многочисленны в кардиомиоците, чем в скелетном.

*T-трубки* являются продолжением клеточной мембраны. Они инвагинируются в клетку в области Z-линий и проводят потенциал действия внутрь клетки. Эти трубки хорошо развиты в желудочках и плохо — в предсердиях.

*Саркоплазматический ретикулум* представляет собой трубки малого диаметра, расположенные в непосредственной близости от сократительных элементов. Это место хранения и высвобождения ионов кальция для комплекса возбуждение — сокращение.

*Закон Франка-Старлинга*

Этот закон описывает увеличение сердечного выброса (или ударного объема), происходящее в ответ на увеличение венозного давления или конечно-диастолического объема (КДО). Он основан на соотношении длина — сила; увеличение КДО вызывает растяжение миофибрилл, что приводит к увеличению развиваемой силы.

## РЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

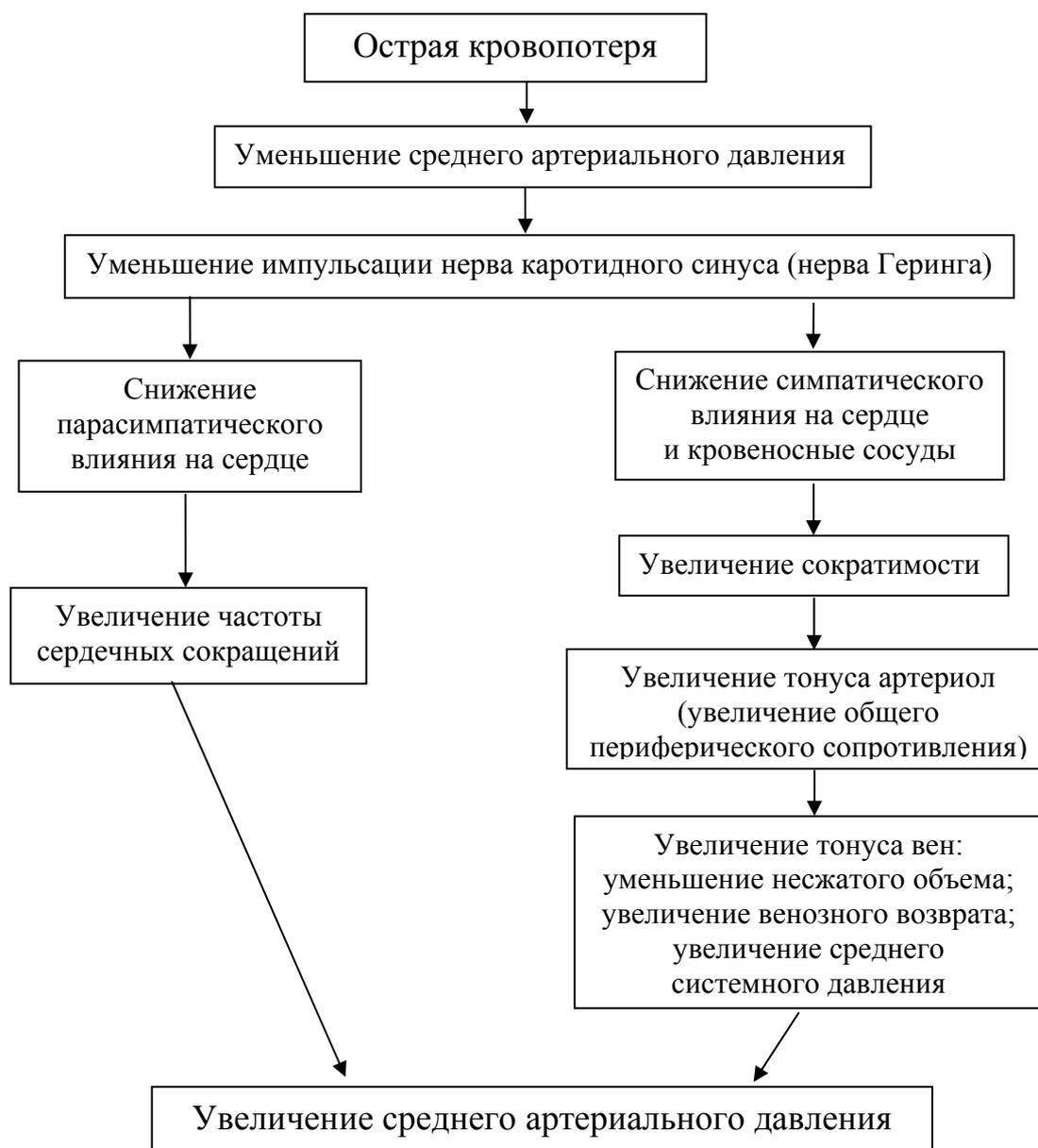
Наиболее мощными механизмами регулирования артериального давления являются: быстрый механизм — посредством барорецепторов нервной системы и медленный, гормонально опосредованный ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм.

*Барорецепторный рефлекс* включает быстрый механизм нервной регуляции. Он обеспечивает регуляцию артериального кровяного давления по принципу «минута – в – минуту», а также обеспечивает тоническую активность вазоконстрикторов, называемую «вазомоторный тонус».

Барорецепторы — это рецепторы растяжения, расположенные в стенке каротидного синуса возле бифуркации общей сонной артерии.

*Этапы барорецепторного рефлекса.* (Пример барорецепторного рефлекса: ответ на острую кровопотерю (рисунок 1.1)).

*Увеличение артериального давления растягивает стенку каротидного синуса.* Поскольку барорецептор наиболее чувствителен к изменениям артериального давления, то быстрое увеличение артериального давления вызывает более выраженный ответ, чем высокое, но стабильное артериальное давление. Добавочные барорецепторы в дуге аорты отвечают на увеличение, но не на уменьшение артериального давления.



**Рисунок 1.1 — Пример барорецепторного рефлекса: ответ на острую кровопотерю**

*Растяжение увеличивает частоту импульсации нерва каротидного синуса (нерв Геринга, IX черепно-мозговой нерв), который несет информацию в вазомоторный центр ствола мозга.*

*Физиологический уровень среднего артериального давления, заложенный в вазомоторном центре, составляет около 100 мм. Нг. Таким образом, если среднее артериальное давление превышает 100 мм Нг, то вазомоторный центр рождает серию автономных нервных импульсов для его снижения.*

*Реакции вазомоторного центра на увеличение среднего артериального давления направлены на его снижение до уровня 100 мм Нг. Этими реакциями являются увеличение парасимпатического (вагусного) влияния на сердце и уменьшение симпатического влияния на сердце и сосуды.*

Артериальное давление к нормальному уровню совместно приводят следующие четыре эффекта:

1. *Уменьшение частоты сердечных сокращений* в результате увеличения парасимпатического тонуса и уменьшения симпатического тонуса сердца.

2. *Уменьшение сократимости* в результате уменьшения симпатического влияния на сердце. Совместно с уменьшением частоты сердечных сокращений также снизится сердечный выброс, и, в конечном итоге, артериальное давление.

3. *Уменьшение тонуса артериол* в результате уменьшения симпатического влияния. Как результат, общее периферическое сопротивление уменьшится, снижая артериальное давление.

4. *Уменьшение тонуса вен в результате уменьшения симпатического влияния.* Расслабление вен приводит к увеличению «несжатого» объема и, как следствие, уменьшению среднего систолического давления.

*Это система с отрицательной обратной связью.* Как только эти механизмы снизят среднее артериальное давление до нормального уровня, растяжение барорецепторов каротидного синуса уменьшится, снизив, как следствие, импульсацию в вазомоторный центр.

## **РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА**

Этот путь регуляции является медленным гормональным механизмом. Он используется для долговременной регуляции артериального давления за счет изменения объема циркулирующей крови.

Ренин — это фермент, катализирующий конверсию ангиотензиногена в ангиотензин I в плазме крови.

- Ангиотензин I неактивен.
- Ангиотензин II физиологически активен.

Ангиотензин II разлагается ангиотензиназами. Один из пептидных фрагментов этого распада — ангиотензин III — сохраняет часть биологической активности ангиотензина II.

1. *Этапы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.*

• *Уменьшение давления перфузии* почек приводит к высвобождению ренина из юкстагломерулярных клеток в афферентных артериолах.

• В плазме под действием ренина *ангиотензиноген превращается в ангиотензин I.*

• *Под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ангиотензин I превращается в ангиотензин II.* Первичным местом прохождения этой реакции являются легкие. Ингибиторы АПФ могут уменьшать артериальное давление за счет блокирования образования ангиотензина II.

• *Ангиотензин II обладает двумя эффектами:* стимулирует выделение альдостерона из коры надпочечников и вызывает вазоконстрикцию артериол (увеличивая общее периферическое сопротивление).

• *Альдостерон увеличивает реабсорбцию соли в дистальных трубчатках почек.*

• Увеличение реабсорции соли и воды приводит к увеличению объема циркулирующей крови и среднего артериального давления.

Пример: ответ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на кровопотерю (рисунок 1.2).



**Рисунок 1.2 — Ответ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на кровопотерю**

## ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

### *Церебральная ишемия*

При развитии ишемии в мозге увеличивается концентрация  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}^+$ . Хеморецепторы вазомоторного центра отвечают увеличением симпатической и парасимпатической импульсации. Сократимость и общее периферическое сопротивление увеличиваются, но частота сердечных сокращений уменьшается (за счет преобладающего парасимпатического влияния): среднее артериальное давление может увеличиваться до угрожающего жизни уровня; вследствие периферической вазоконстрикции кровотоков в других органах (например, почках) существенно снижается при попытке сохранить мозговой кровотоков.

Примером является реакция Кушинга, когда увеличение интракраниального давления вызывает компрессию мозговых сосудов и, как следствие, ишемию. В ответ развивается вышеописанная реакция: увеличение среднего артериального давления (увеличение сократимости и общего периферического сопротивления за счет симпатического влияния) с одновременным уменьшением частоты сердечных сокращений (за счет парасимпатического влияния).

*Хеморецепторы в сонных артериях и аорте* расположены возле бифуркации общей сонной артерии и на протяжении дуги аорты. Эти рецепторы отличаются очень высоким уровнем потребления  $\text{O}_2$  и, следовательно, весьма чувствительны к гипоксии. Снижение среднего артериального давления вызывает уменьшение поступления  $\text{O}_2$  к хеморецепторам, которые, в свою очередь, отсылают сигнал к вазомоторному центру для активации механизмов поддержания артериального давления.

*Вазопрессин (антидиуретический гормон, (АДГ))* участвует в регуляции артериального давления в ответ на кровопотерю, но не обеспечивает непосредственную регуляцию нормального артериального давления. Рецепторы в предсердиях отвечают на снижение объема (или давления) и вызывают высвобождение АДГ из задней доли гипофиза. Вазопрессин обладает двумя эффектами, которые вызывают увеличение артериального давления и возврат его к норме:

1. Это мощный вазоконстриктор, который увеличивает общее периферическое сопротивление за счет активации V1 рецепторов артериол.
2. Он увеличивает реабсорбцию воды дистальными трубочками почек и собирательными протоками за счет активации V1 рецепторов.

*Предсердный натрийуретический пептид* высвобождается предсердиями в ответ на увеличение артериального давления. Является мощным ингибитором сокращения гладкой мускулатуры сосудов, вызывает дилатацию артериол и уменьшение общего периферического сопротивления. Также он вызывает увеличение экскреции почками увеличенных объемов воды и соли, что уменьшает объем циркулирующей крови и приводит к уменьшению артериального давления и подавляет секрецию ренина.

## МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ И ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

### *Структура капиллярного русла*

Капилляры отходят от метаартериол. В устье есть гладкомышечные волокна, которые называются прекапиллярными сфинктерами. Истинные капилляры не имеют гладкой мускулатуры; они состоят из одного слоя эндотелия и базальной мембраны. Щели (поры) между эндотелиоцитами обеспечивают пассаж водорастворимых веществ. Площадь щелей мала ( $< 0,1$  % площади капилляров). Кровоток через капилляры регулируется сокращением и расслаблением артериол и прекапиллярных сфинктеров.

### *Пассаж веществ через стенку капилляра*

*Жирорастворимые вещества* могут проходить через мембрану эндотелиоцитов капилляров за счет простой диффузии. Также этот процесс включает транспорт  $O_2$  и  $CO_2$ .

*Малые водорастворимые вещества* могут проходить через заполненные межклеточной жидкостью щели между эндотелиоцитами. В целом, белковые молекулы слишком велики для свободного прохода между клетками. Например, в мозге щели между эндотелиоцитами особенно малы и формируют гематоэнцефалический барьер. В печени и кишечнике эти щели особенно широки и позволяют пассаж белков. Такие капилляры называются синусоидными.

*Большие водорастворимые молекулы перемещаются за счет пиноцитоза*

### *Обмен жидкости через капилляры*

*Формула Старлинга имеет следующий вид:*

$$J_c = K_f [(P_k - P_i) - (\pi_k - \pi_i)],$$

где  $J_c$  — ток жидкости. Если  $J_c$  — положительный, то жидкость направляется наружу из капилляра (фильтрация). Если  $J_c$  — отрицательный, то жидкость направляется внутрь капилляра (абсорбция).

$K_f$  — коэффициент фильтрации. Отражает гидравлическую проводимость капиллярной стенки (проницаемость для воды).

$P_k$  — капиллярное гидростатическое давление (мм Hg). Увеличение  $P_k$  способствует фильтрации из капилляра. Оно определяется соотношением артериального и венозного давлений и сопротивлений. Увеличение артериального, либо венозного давлений увеличивает  $P_k$  — увеличение венозного давления оказывает больший эффект.

$P_k$  — выше в артериальном конце капилляра, чем в венозном (за исключением клубочковых капилляров, где оно приблизительно одинаково).

$P_i$  — интерстициальное гидростатическое давление (мм Hg), увеличение  $P_i$  вызывает ток жидкости в капиллярах. В норме близко к 0 мм Hg или отрицательное.

$\pi_k$  — капиллярное осмотическое или коллоидоосмотическое давление (мм Hg), увеличение  $\pi_k$  вызывает ток жидкости внутрь капилляра. Оно увеличивается при увеличении концентрации белка в крови. Следует отметить, что малые молекулы не влияют на  $\pi_k$ .

$\pi_{и}$  — онкотическое давление интерстициальной жидкости (мм Hg); увеличение его способствует фильтрации из капилляра. Оно зависит от концентрации белков в интерстициальной жидкости. В норме его значение достаточно мало в силу того, что фильтрация белков из капилляров в интерстиций не высока.

*Факторы, увеличивающие фильтрацию:*

1. Увеличение  $P_{к}$  — вызвано увеличением артериального или венозного давления.
2. Уменьшение  $P_{и}$ .
3.  $\pi_{к}$  — уменьшение вызвано уменьшением концентрации белка в крови.
4. Увеличение  $\pi_{и}$  — вызвано неадекватной работой лимфатической системы.

### ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

*Функция лимфатической системы.* В норме фильтрация жидкости из капилляров слегка превышает абсорбцию в капилляры из интерстиция. Избыток профильтрованной жидкости возвращается в кровеносное русло через лимфатическую систему. Лимфатическая система также возвращает отфильтрованный белок в сосудистое русло.

*Однонаправленный ток лимфы.* Клапаны позволяют межклеточной жидкости попасть в лимфатическую систему, но препятствуют выходу из нее. Ток через крупные лимфатические сосуды также осуществляется в одном направлении и обеспечивается за счет клапанов и мышечных сокращений.

#### *Отек (таблица 1.1)*

Таблица 1.1 — Причины и примеры отека

| Причина              | Пример   |
|----------------------|--|
| Увеличение $P_{к}$   | Расширение артериол, сужение венул, увеличение венозного давления, сердечная недостаточность, увеличение объема внеклеточной жидкости, ортостатическое положение       |
| Уменьшение $\pi_{к}$ | Уменьшение концентрации белков плазмы. Острая печеночная недостаточность (уменьшение продукции белка). Недостаточное количество белка в рационе. Нефротический синдром |
| Увеличение $K_{ф}$   | Отек, воспаление (высвобождение гистамина, цитокинов)  |

Отек формируется, когда объем интерстициальной жидкости превышает возможности лимфатической системы по возврату ее в сосудистое русло. Он может быть вызван либо избыточной фильтрацией, либо блокированными лимфатическими сосудами.

*Эндотелиальный расслабляющий фактор* вырабатывается эндотелиоцитами. Он вызывает локальное расслабление гладкой мускулатуры сосудов. механизм его действия включает активацию гуанилатциклазы и выработку циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Одной из разновидностей эндотелиального расслабляющего фактора является диоксид азота.

Циркулирующий ацетилхолин вызывает вазодилатацию посредством стимуляции выработки эндотелиального расслабляющего фактора.

### **РЕГИОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ** (коронарное, мозговое, мышцы, кожа) (таблица 1.2)

Как известно, кровообращение в разных органах различается. Кровообращение в органах регулируется артериолярным сопротивлением и может изменяться в зависимости от метаболических потребностей.

*Местный контроль кровотока.* Примерами местной регуляции кровотока являются следующие физиологические феномены:

*Ауторегуляция.* Это понятие означает, что кровоток в органе остается постоянным в большом диапазоне значений перфузионного давления. Ауторегуляция присутствует в сердце, мозге, почках и скелетной мускулатуре. Например, при резком падении перфузионного давления в коронарном русле возникает компенсаторная вазодилатация для поддержания постоянного объемного кровотока.

Таблица 1.2 — Обобщение регуляции регионарного кровообращения

| Кровообращение (% от сердечного выброса) | Местная метаболическая регуляция      | Вазоактивные метаболиты | Симпатическая регуляция  | Механические эффекты  |
|--|---------------------------------------|-------------------------|--|---|
| Коронарное (5 %)                         | Важнейший механизм                    | Гипоксия, аденозин      | Наименее важный механизм   | Механическая компрессия во время систолы                              |
| Мозг (15 %)                              | —                                     | СО<br>Н                 | —  | Увеличение интракраниального давления уменьшает церебральный кровоток |
| Скелетные мышцы (20 %)                   | Наиболее важный механизм при нагрузке | Лактат<br>К<br>Аденозин | Наиболее важный механизм в покое ( $\alpha$ рецепторы вызывают сужение сосудов; $\beta$ -рецепторы вызывают вазодилатацию) | Мышечная активность вызывает временное снижение кровотока             |
| Кожа (5 %)                               | Наименее важный механизм              |                         | Наиболее важный механизм (температурная регуляция)   |   |

*Активная гиперемия* развивается, когда кровоток в органе прямо пропорционален его метаболической активности. Например, если метаболическая активность скелетных мышц возрастает во время интенсивных упражнений, то кровоток в них возрастает пропорционально, чтобы соответствовать метаболическим потребностям.

*Реактивная гиперемия* — это увеличение кровотока в органе, происходящем после периода, когда кровоток отсутствовал. Чем длиннее период

предшествующей ишемии, тем больше возобновившийся кровоток превышает уровень, имевшийся до нее.

Предложены следующие *механизмы, объясняющие местную регуляцию кровотока*.

*Миогенная гипотеза* объясняет ауторегуляцию, но не активную гиперемию. Утверждает, что гладкие миоциты сосудистой стенки сокращаются в ответ на растяжение. Например, при внезапном увеличении перфузионного давления происходит растяжение артериолярных лейомиоцитов, что, в свою очередь, приведет к их сокращению. Эта вазоконстрикция будет способствовать поддержанию постоянного кровотока.

*Метаболическая гипотеза* заключается в том, что снабжение тканей кислородом адекватно их потребности. Сосудорасширяющие метаболиты вырабатываются в результате тканевой активности. Этими вазодилататорами являются  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ , лактат и аденозин.

Можно привести следующие *примеры активной гиперемии*:

1. При увеличении метаболической активности тканей увеличивается потребность в кислороде и возрастает выработка сосудорасширяющих метаболитов. Это вызовет артериолярную вазодилатацию, увеличение кровотока и увеличение поступления  $\text{O}_2$  к ткани в ответ на возросшие требования.

2. Если увеличение кровотока в органе вызвано спонтанным увеличением артериального давления, то увеличится количество  $\text{O}_2$ , доступного для метаболических нужд. В это же время, увеличенный кровоток вызовет «вымывание» сосудорасширяющих метаболитов. В результате этого «вымывания» разовьется артериолярная вазоконстрикция и возрастет сопротивление, что приведет к снижению кровотока до нормальных значений.

*Гормональный (внутренний) контроль кровотока* организован следующим образом:

1. Симпатическая иннервация гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Как известно, увеличение симпатической иннервации вызывает вазоконстрикцию. Уменьшение симпатического тонуса приводит к вазодилатации. Плотность автономных нервных волокон широко варьирует в зависимости от ткани. Так, кожа имеет наиболее плотную иннервацию, а коронарные, легочные и мозговые сосуды — меньшую.

2. *Другие вазоактивные гормоны*.

*Гистамин* вызывает расширение артериол и сужение венул. Общий эффект заключается в увеличении  $R_k$ , что вызывает увеличение фильтрации из капилляра и, таким образом, создает местный отек.

*Брадикинин* вызывает дилатацию артериол и констрикцию венул. Его воздействие приводит, подобно гистамину, к увеличению фильтрации из капилляра и развитию местного отека.

*Серотонин (5-гидрокситриптамин)* вызывает артериолярную вазоконстрикцию и высвобождается в ответ на повреждение кровеносного со-

суда для предотвращения потери крови. Этот гормон является предполагаемой причиной сосудистого спазма при мигрени.

*Простагландины.* Простаглицлин является вазодилататором для некоторых сосудистых бассейнов. Простагландины серии E — это вазодилататоры. Простагландины серии F являются вазоконстрикторами. Тромбоксан A<sub>2</sub> — тоже вазоконстриктор.

*Коронарное кровообращение* практически полностью контролируется местными метаболитами. Обладает ауторегуляцией и способностью к активной и реактивной гиперемии. Наиболее значимыми местными метаболическими факторами является гипоксия и аденозин. Например, увеличение сократимости приводит к увеличению потребности в O<sub>2</sub>. Чтобы удовлетворить возросшую потребность, коронарные сосуды расширяются и, соответственно, увеличивается кровоток и поступление O<sub>2</sub> к сокращающейся сердечной мышце. Во время систолы механическая компрессия коронарных сосудов приводит к снижению кровотока. После его восстановления развивается реактивная гиперемия для восполнения создавшегося дефицита O<sub>2</sub>. Симпатическая иннервация оказывает на кровообращение в этом регионе незначительное влияние.

*Мозговое кровообращение* практически полностью регулируется местными метаболическими факторами. Оно обладает свойствами ауторегуляции и способностью к активной и пассивной гиперемии. Наиболее важным местным регулятором является CO<sub>2</sub> (или pH). При увеличении PCO<sub>2</sub> (уменьшение pH) происходит расширение мозговых артериол с целью увеличения кровотока в мозге.

Симпатическая иннервация и гормоны оказывают незначительное влияние. Вазоактивные вещества, циркулирующие в большом круге, влияют мало или не влияют вовсе на мозговое кровообращение, поскольку большинство из них не проникает через гематоэнцефалический барьер.

*Скелетная мускулатура* контролируется локальными метаболитами и внутренней симпатической иннервацией кровеносных сосудов мышц. В покое преобладает симпатическая иннервация. При нагрузке локальный метаболический контроль преобладает над симпатическим влиянием.

*Симпатическая иннервация* организована следующим образом: артериолы скелетных мышц плотно иннервированы симпатическими волокнами. Вены иннервированы аналогично, но менее плотно. В кровеносных сосудах присутствуют как α- так и β-рецепторы. Стимуляция α-рецепторов вызывает вазоконстрикцию. Стимуляция β-рецепторов вызывает вазодилатацию. Вазоконстрикция артериол скелетных мышц вносит значительный вклад в формирование общего периферического сопротивления организма (в силу большой массы мышц).

*Местный метаболический контроль:* кровоток в скелетных мышцах обладает ауторегуляцией и склонностью к активной и пассивной гиперемии. Потребность скелетных миоцитов в O<sub>2</sub> зависит от активности последних, и кровоток изменяется для удовлетворения этой потребности. Мест-

ные метаболические механизмы преобладают при высокой потребности в  $O_2$ , например, при физической нагрузке. Местные сосудорасширяющие вещества, такие как лактат, аденозин и калий, влияют на кровоток в мышцах. Во время физической нагрузки происходит временная компрессия артерий и снижение кровотока. После восстановления кровотока возникает реактивная гиперемия для восполнения возникшей потребности в  $O_2$ .

*Кожа* обладает обширной симпатической иннервацией. Кровоток находится под внутренним контролем. Температурная регуляция является главной функцией симпатической нервной системы. Увеличение наружной температуры приводит к вазодилатации, позволяя рассеивать избыточное тепло. Например, травма вызывает «тройной» ответ со стороны кожи: красную линию, красный ареол вокруг нее, и волдырь. Волдырь является отеком вследствие местного высвобождения гистамина, который увеличивает капиллярную фильтрацию.

### **ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Интегративные функции сердечно-сосудистой системы (*положение в пространстве, физическая нагрузка и кровотоечение*) это ответы на изменения в силе притяжения, нагрузке и кровотоечение.

*Изменение положения тела (таблица 1.3).*

Таблица 1.3 — Ответ на изменение положения тела

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Артериальное давление              | Уменьшается вначале, затем нормализуется |
| Частота сердечных сокращений       | Увеличивается                            |
| Сердечный выброс                   | Уменьшается                              |
| Ударный объем                      | Уменьшается                              |
| Общее периферическое сопротивление | Увеличивается                            |
| Центральное венозное давление      | Уменьшается                              |

При переходе из положения сидя в ортостатическое возникают следующие изменения: при вставании большой объем крови остается в нижних конечностях из-за высокой эластичности вен (мышечная помпа препятствует этому процессу). Как результат депонирования венозной крови и увеличения центрального венозного давления,  $P_k$  в ногах увеличивается и жидкость фильтруется в межклеточное пространство. Если объем этой фильтрации превышает способность лимфатической системы возвращать жидкость в кровеносное русло, то формируется отек.

Поскольку жидкость начинает уходить из сосудистого русла, то снижается объем циркулирующей крови и венозный возврат. В результате снижаются ударный объем и сердечный выброс (закон Франка-Старлинга). В начале артериальное давление снизится из-за уменьшения сердечного выброса. Если давление крови в мозговых сосудах снизится в достаточной мере, то может развиваться обморок.

Компенсаторные механизмы будут пытаться восстановить нормальное артериальное давление. Барорецепторы каротидного синуса на снижение артериального давления отвечают увеличением импульсации. Комплексный ответ вазомоторного центра включает увеличение симпатического воздействия и уменьшение парасимпатического. В результате возрастает частота сердечных сокращений и общее периферическое сопротивление увеличивается и артериальное давление вернется к норме.

Ортоstaticкая гипотензия (потери сознания или головокружение при вставании) может проявляться у людей с нарушенным барорецепторным механизмом (например, при приеме симпатолитиков).

*Физическая нагрузка (таблица 1.4).*

Таблица 1.4 — Эффекты физической нагрузки

|   |  |
|---|--|
| Частота сердечных сокращений  | Значительно возрастает   |
| Ударный объем   | Возрастает   |
| Сердечный выброс  | Значительно возрастает   |
| Артериальное давление   | Возрастает (незначительно)   |
| Пульсовое давление  | Возрастает (из-за увеличенного ударного объема)                            |
| Общее периферическое сопротивление                                  | Значительно снижается (из-за вазодилатации артериол скелетной мускулатуры) |
| Разница в содержании O <sub>2</sub> в артериальной и венозной крови | Значительно возрастает (из-за повышенного потребления O <sub>2</sub> )     |

*Центральная команда* исходит из моторной коры или от рефлексов от мышечных проприорецепторов при движении. Симпатическое влияние на сердце и сосуды увеличивается. В результате частота сердечных сокращений и сократимость (ударный объем) увеличиваются, а остаточный объем снижается. Сердечный выброс увеличивается, в основном, как результат увеличенной частоты сердечных сокращений, и, в меньшей степени, из-за увеличенного ударного объема. Венозный возврат увеличивается вследствие возросшей мышечной активности. Увеличенный венозный возврат обеспечивает больше крови для ударного объема (закон Франка-Старлинга). Сопротивление кожи, внутренних органов, почек и неактивных мышц возрастает и кровотоков в них снижается.

*Увеличенная метаболическая активность скелетной мускулатуры.* Сосудорасширяющие метаболиты (лактат, K<sup>+</sup>, аденозин) накапливаются во время физической нагрузки вследствие более интенсивного метаболизма. Эти метаболиты вызывают расширение артериол и прекапиллярных сфинктеров, увеличивая таким образом кровотоков и количество перфузируемых капилляров (активная гиперемия). В результате увеличивается доставка O<sub>2</sub> к мышцам. Эта вазодилатация приводит к снижению общего периферического сопротивления во время физической нагрузки. Следует

обратить внимание, что активация только симпатической нервной системы (центральный компонент) привела бы к увеличению общего периферического сопротивления.

*Кровотечение (таблица 1.5).*

Таблица 1.5 — Физиологическая реакция на кровотечение

|  |  |
|--|--|
| Частота сердечных сокращений           | Увеличивается                            |
| Общее периферическое сопротивление     | Увеличивается                            |
| Сократимость                           | Увеличивается                            |
| Остаточный объем                       | Уменьшается (увеличивается сжатый объем) |
| Ренин                                  | Увеличивается                            |
| Ангиотензин II                         | Увеличивается                            |
| Альдостерон                            | Увеличивается                            |
| Циркулирующий адреналин и норадреналин | Увеличивается                            |
| Вазопрессин                            | Увеличивается                            |

Уменьшение объема крови снижает системное давление. В результате снижается сердечный выброс и артериальное давление. Барорецепторы каротидного синуса обнаруживают снижение артериального давления. В результате увеличивается симпатическая импульсация к сердцу и сосудам, а парасимпатическая — снижается. В результате увеличивается частота сердечных сокращений, а также увеличивается сократимость и общее периферическое сопротивление. Остаточный объем уменьшается. Сосуды скелетных мышц, внутренних органов и кожи сужаются. Однако, этого не происходит в коронарном и мозговом бассейнах, обеспечивая постоянный кровоток в них. Эти ответы направлены на попытку нормализации артериального давления.

Хеморецепторы в самих артериях и аорте очень чувствительны к гипоксии. Они дополняют барорецепторный механизм за счет увеличения симпатической импульсации. Ишемия мозга вызывает увеличение  $PCO_2$ , что активирует хеморецепторы вазомоторного центра, увеличивая симпатическую импульсацию.

Сужение артериол вызывает уменьшение  $P_k$ . В результате, происходит увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Кора надпочечников выделяет адреналин и норадреналин, что дополняет симпатическое воздействие.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система активизируется вследствие снижения перфузионного давления в почках. Так как ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, то он усиливает влияние симпатической нервной системы на общее периферическое сопротивление. Альдостерон увеличивает реабсорбцию соли и воды в почках, увеличивая объем циркулирующей крови.

Антидиуретический гормон высвобождается в ответ на обнаружение рецепторами в предсердии падения давления. Вазопрессин вызывает как вазоконстрикцию, так и увеличенную реабсорбцию воды в почках, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови.

## ГЛАВА 2. ГЕМОСТАЗ

Гемостаз — это сложный процесс, который предотвращает или останавливает истечение крови из просвета сосуда, обеспечивает возникновение свертка фибрина, необходимого для восстановления целостности ткани, и, наконец, удаляет фибрин, когда нужда в нем отпадает.

В процессе тромбообразования наблюдается несколько этапов с участием многих компонентов крови.

На первом этапе происходят скопление тромбоцитов и выход физиологически активных веществ. На втором этапе — собственно коагуляция и остановка кровотечения (гемостаз). Вначале происходит образование активного тромбопластина из тромбоцитов (т. н. внутренний фактор) и из тканей сосуда (т. н. внешний фактор). Затем под влиянием тромбопластина из неактивного протромбина образуется активный тромбин. Далее под воздействием тромбина из фибриногена образуется фибрин. Для всех этих фаз коагуляции крови необходим  $\text{Ca}^{2+}$ .

Наконец, на последнем, третьем этапе, наблюдается ретракция кровяного сгустка, связанная с сокращением нитей актина в отростках тромбоцитов и нитей фибрина.

*Образование тромбоцитного тромба* начинается с травмы сосуда. В результате проявляется функциональная активность тромбоцитов.

*Тромбоциты* в свежей крови человека имеют вид мелких бесцветных телец округлой или веретеновидной формы. Они могут объединяться (агглютинировать) в маленькие или большие группы. Количество их колеблется от 200 до  $400 \times 10^9$  в 1 литре крови. Уровень, ниже которого возникает высокая вероятность появления проблем со свертыванием — это  $50 \times 10^9$  в 1 литре. Кровяные пластинки представляют собой безъядерные фрагменты цитоплазмы, отделившиеся от мегакариоцитов — гигантских клеток костного мозга.

Выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из трубочек в цитозоль необходим для обеспечения функционирования кровяных пластинок. Фермент циклооксигеназа метаболизирует арахидоновую кислоту с образованием из нее простагландинов и тромбоксана  $\text{A}_2$ , которые секретируются из пластинок и стимулируют их агрегацию в процессе коагуляции крови.

При блокаде циклооксигеназы (например, ацетилсалициловой кислотой) агрегация тромбоцитов тормозится, что используют для профилактики образования тромбов.

Основная функция кровяных пластинок — участие в процессе свертывания крови — защитной реакции организма на повреждение и предотвращение потери крови. В тромбоцитах содержится около 12 факторов, участвующих в свертывании крови. При повреждении стенки сосуда пластинки быстро агрегируют, прилипают к образующимся нитям фибрина, в результате чего формируется тромб, закрывающий дефект.

Важной функцией тромбоцитов является их участие в метаболизме серотонина. Тромбоциты — это практически единственные элементы крови, в которых из плазмы накапливаются резервы серотонина. Связывание тромбоцитами серотонина происходит с помощью высокомолекулярных факторов плазмы крови и двухвалентных катионов с участием АДФ.

В процессе свертывания крови из разрушающихся тромбоцитов высвобождается серотонин, который действует на сосудистую проницаемость и сокращение гладкомышечных клеток сосудов.

Продолжительность жизни тромбоцитов — в среднем 9–10 дней. Стареющие тромбоциты фагоцитируются макрофагами селезенки. Усиление разрушающей функции селезенки может быть причиной значительного снижения числа тромбоцитов в крови (тромбоцитопения). Для устранения этого может потребоваться удаление селезенки (спленэктомия).

При снижении числа кровяных пластинок, например при кровопотере, в крови накапливается тромбопоэтин — фактор, стимулирующий образование пластинок из мегакариоцитов костного мозга.

*Адгезия тромбоцитов* — способность их прилипать к поврежденной стенке сосуда.

Факторы, способствующие адгезии:

- АДФ, освобождающийся из поврежденной ткани;
- $\text{Ca}^{2+}$ ;
- фибриноген;
- фактор фон Виллибранд (составляет часть VIII плазменного фактора) — при его недостатке — гемофилия типа А;
- обнажение коллагеновых волокон и базальной мембраны сосудистой стенки;
- изменение заряда стенки.

В результате тромбоциты (часть их) разрушаются и начинается I фаза — первичная реакция освобождения из тромбоцитов АДФ, БАВ, факторов свертывания крови.

*Агрегация тромбоцитов* — образование скоплений тромбоцитов за счет образования между ними S-S мостиков. Происходит одновременно с адгезией. Факторы, способствующие агрегации:

- АДФ;
- $\text{Ca}^{2+}$ ;
- тромбин;
- фибриноген;
- простагландины  $\text{E}_2$  — образуются из арахидоновой кислоты мембраны тромбоцитов.

• тромбоксан  $\text{A}_2$  — производные арахидоновой кислоты, сильный агрегант, очень быстро превращается в тромбоксан В, обеспечивающий процесс дезагрегации.

*Агрегация* может быть обратимой — возможен распад агрегатов (например, при увеличении скорости кровотока) и необратимой — которая не поддается обратному развитию. Для того чтобы агрегация стала необратимой, необходим белок тромбин.

Вязкий метаморфоз тромбоцитов — изменяются морфологические, биохимические, функциональные свойства тромбоцитов. Растворяется мембрана тромбоцитов внутри агрегата, образуется единая тромбоцитарная структура. При разрушении мембран тромбоцитов происходит II фаза — **коагуляция** — выходят различные вещества, обеспечивающие спазм сосудов, участвующие в свертывании крови (образование фибриновых нитей), способствующие образованию тромба.

*Коагуляция.* Сущность этого процесса — превращение растворимого в плазме фибриногена в нерастворимые нити фибрина.

*Система свертывания крови состоит из 4-х компонентов:*

- вещества, участвующие в свертывании крови, находящиеся в периферической крови, тканях;
- факторы, синтезирующие и утилизирующие эти вещества;
- органы, разрушающие эти вещества;
- механизмы регуляции.

Вещества, участвующие в свертывании крови — факторы свертывания крови. Они находятся в плазме, форменных элементах крови, тканях. Все они (за исключением  $Ca^{2+}$ ) — белки-глобулины. В основном, образуются в печени, для чего нужен витамин К.

*Факторы свертывания крови делятся на следующие группы.*

1 группа – это плазменные факторы, которые находятся в плазме, в неактивном состоянии, и для их активации нужна травма:

- фибриноген;
- протромбин (неактивная форма тромбина) — способствует превращению агрегации в необратимую; превращает фибриноген в фибрин;
- тканевой тромбопластин — та матрица, которая обеспечивает протекание свертывания крови по внешнему механизму;
- $Ca^{2+}$  — необходим на всех этапах свертывания крови, при его дефиците — нет свертывания крови;
- проакцелерин — участвует в 1-й фазе свертывания крови — в образовании протромбинадного комплекса;
- проконвертин — участвует в I фазе свертывания крови;
- антигемофильный глобулин А — нужен для адгезии тромбоцитов. Если его нет — гемофилия типа А;
- антигемофильный глобулин В — участвует в I фазе свертывания крови. При его отсутствии — гемофилия типа В;
- протромбиназа — превращает протромбин в тромбин;

- предшественник плазменного тромбoplastина — антигемофильный глобулин С;

- фактор Хагемана — активируется при контакте с поврежденной сосудистой стенкой. Пусковой механизм процесса свертывания крови;

- фибринстабилизирующий фактор (фибриназа) — обеспечивает образование стабильных нитей фибрина.

*2 группа* — это тканевые факторы — содержатся во всех тканях, наибольшее содержание — в нервной, мышечной и в сосудистой стенке. Эти факторы тесно связаны с клеточными структурами и освобождаются лишь при разрушении ткани.

*3 группа* — представлена факторами форменных элементов — больше всего в тромбоцитах. Факторы лейкоцитов и эритроцитов в основном, адсорбированы из плазмы.

#### *Фазы процесса свертывания крови*

1 фаза — образование активных протромбиназных комплексов: неактивная протромбиназа (X) становится активной (X<sub>a</sub>). В зависимости от матрицы 1-я фаза может осуществляться по внешнему и внутреннему механизму.

*Внешний механизм* начинается с повреждения тканей. Из них освобождаются фосфоминиды, которые служат матрицей, на матрице активизируется X плазменный фактор, адсорбируется V плазменный фактор и Ca<sup>2+</sup> — это активный протромбиназный комплекс. Это простой механизм, осуществляется быстро, но образуется мало протромбиназных комплексов на матрице: X<sub>a</sub> + V<sub>a</sub> + Ca<sup>2+</sup>.

*Внутренний механизм* начинается с повреждения сосудов и активации XII плазменного фактора. Три пути его активации. В результате травмы изменяется заряд сосудистой стенки, обнажаются коллагеновые волокна и базальная мембрана, XII фактор адсорбируется на них и активизируется (XII<sub>a</sub>). Активация компонентами системы фибринолиза (белок плазмин). Активация компонентами кининовой системы — высокомолекулярный кининоген (фактор Фицджеральда), прекаллекреин (фактор Флетчера). XII<sub>a</sub> вызывает активацию XI фактора (XI<sub>a</sub>). Образуется комплекс XII<sub>a</sub> + XI<sub>a</sub> + Ca<sup>2+</sup>, под действием которого активируются VIII и IX факторы. Образуется 2-й промежуточный комплекс: VIII<sub>a</sub> + IX<sub>a</sub> + Ca<sup>2+</sup>. Эти факторы способствуют образованию комплекса V<sub>a</sub> + X<sub>a</sub> + Ca<sup>2+</sup> на матрице, которой чаще всего является 3-й тромбоцитарный фактор (P3).

*2 фаза* — превращение протромбина (II) в тромбин (II<sub>a</sub>). Эта фаза является ферментативной. Фермент — активный протромбиназный комплекс, обеспечивающий протеолитическое действие и отщепляющий от протромбина полипептиды (1 и 2), в результате чего образуется тромбин.

*3 фаза* — образование фибриновых нитей.

Процесс свертывания крови протекает в 3 этапа:

1-й этап — ферментативный: фермент — белок тромбин — отщепляет от фибриногена тормозную группу превращая его в фибрин-мономер.

2-й этап — физико-химический — реакция колгемеризации — из фибрин-мономера образуется фибрин-полимер (S). Эта форма растворяется в некоторых жидкостях (раствор мочевины).

3-й этап — ферментативный: в процесс включаются фермент-стабилизирующие факторы, такие как XIII плазменный фактор, фибрин-стабилизирующие факторы тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов — превращают фибрин-S в фибрин J (нерастворимые нити).

*Ингибиторы процесса свертывания крови* препятствуют свертыванию крови и делятся на 2 группы:

Первичные находятся в сосудах постоянно, действуют в нормальных условиях, постоянно оказывают антикоагуляционное действие:

- антитромбопластины тормозят образование и действие протромбиназных комплексов;
- антитромбин III образует комплекс с гепарином, осуществляет около 80 % всей антикоагулянтной активности (тормозит все 3 фазы свертывания крови);
- гепарин — кислый серосодержащий мукополисахарид, образуется мучными кислотами и базофилами;
- макроглобулин ингибирует все 3 фазы. Антикоагулянты препятствуют образованию фибриновых нитей в норме.

Вторичные образуются в процессе свертывания крови или фибринолиза и лишь вторично оказывают антикоагулянтное действие:

- фибрин (антитромбин I) адсорбирует на своей поверхности факторы свертывания и активирует их;
- тромбин;
- тромбиназный комплекс;
- фрагменты 1 и 2 протромбина;
- продукты деградации фибрина и фибриногена и т. д.

Эти факторы ограничивают свертывание крови и регулируют его по принципу обратной связи.

*Ретракция* — это уплотнение и сокращение тромбоцитарной структуры — под действием белка тромбостенина, АТФ,  $Ca^{2+}$  (эти вещества освобождаются из тромбоцитов). В результате — сокращение тромбоцитарной структуры, внутри сосуда — прочные тромбы. Стенки сосуда еще больше сближаются.

В сосудах микроциркуляторного русла в результате активации системы свертывания крови образуются фибриновые нити, которые опутывают агрегаты тромбоцитов, что приводит к образованию фибрино-тромбоцитарной структуры. В нитях фибрина застревают эритроциты и образуется кровяной тромб.

## ФИБРИНОЛИЗ (представлен на рисунке 2.1)

D-димер — диагностический маркер многих патологических состояний системы гемостаза, сопровождаемых внутрисосудистым отложением фибрина, например: ДВС-синдром, ТГВ (тромбоз глубоких вен), эмболии легочной артерии, коронаротромбоза. В норме содержание D-димера в плазме не должно превышать 250 нг/мл. Нормальный уровень D-димера с очень высокой степенью достоверности говорит об отсутствии тромбоза и риска его развития, так с достоверностью 92 % можно говорить об отсутствии ТГВ, если уровень D-димера в норме. К группе риска относятся пациенты со значением D-димера от 400 до 600 нг/мл, а концентрация выше 600 нг/мл говорит о наличии патологии.

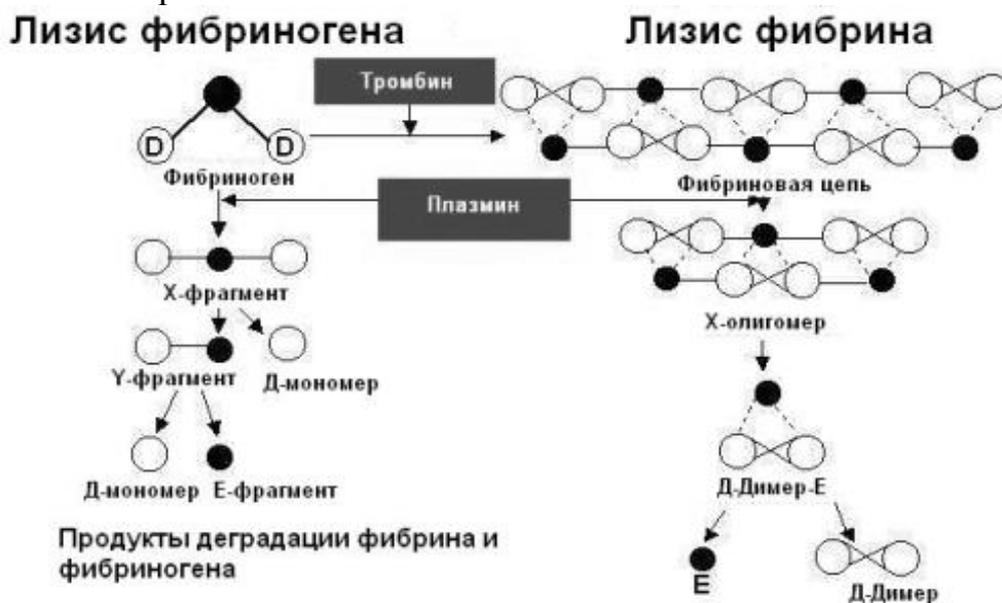


Рисунок 2.1 — Схема фибринолиза

Плазминовая система (фибринолитическая система). Под действием плазмينا расщепляется как фибрин, так и фибриноген, но D-димер образуется только при ферментативном расщеплении фибрина, являясь наиболее специфичным маркером деградации фибриновых сгустков.

## РЕГУЛЯЦИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Свертывание крови регулируется на трех уровнях: клеточном, подкорковом и корковом.

*Клеточный уровень* — зависит от активности клеток, продуцирующих и утилизирующих факторы свертывания крови. При повышении активности этих клеток возникает гиперкоагуляция, при понижении — гипокоагуляция. Активность клеток зависит от: состояния вышележащих уровней, количества факторов свертывания в организме (обратная связь).

*Подкорковый уровень*: спинной мозг, подкорковые образования, железы внутренней секреции. Адренэргические нейроны ЦНС — активируют

процессы свертывания крови (нейроны боковых рогов грудных и поясничных сегментов спинного мозга, нейроны ретикулярной формации, задней группы ядер гипоталамуса). Гипокоагуляция возникает при раздражении нейронов ЦНС: нейроны крестцовых сегментов спинного мозга, ядра продолговатого мозга (X пара черепно-мозговых нервов), передняя группа ядер гипоталамуса. Железы внутренней секреции выделяют гормоны, которые оказывают стимулирующее и тормозящее действие на свертывание крови. Стимулируют: адреналин, кортикотропин, глюкокортикоиды, мужские половые гормоны. Тормозят: инсулин, женские половые гормоны. Тироксин — действие зависит от концентрации.

*Корковый уровень* — по принципу условного рефлекса — при преобладании в коре головного мозга возбуждения возникает гиперкоагуляция. Этот уровень приспособливает систему свертывания крови к условиям существования.

### **ТЕСТЫ НА ГЕМОСТАЗ И СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ**

К наиболее важным моментам в оценке свертываемости крови относятся тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование пациента. При опросе акцентируется внимание на следующих моментах:

- трансфузиологический анамнез;
- патологические кровотечения после медицинских манипуляций;
- любые спонтанные кровотечения;
- нарушения свертываемости крови у членов семьи.

Также целенаправленно уточняется прием антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов и наличие заболеваний, которые могут влиять на свертываемость крови (злокачественные опухоли, болезни печени или почек).

*Количество тромбоцитов.* Пороговым содержанием тромбоцитов, обеспечивающим адекватное свертывание, является  $50\ 000$  в  $1\ \text{мм}^3$ . Данное утверждение справедливо при отсутствии дефицита других компонентов коагуляционного каскада.

*Время кровотечения.* Позволяет оценить характер взаимодействия между тромбоцитами и поврежденной стенкой сосуда и скорость формирования тромбоцитарного сгустка.

*Протромбиновое время (ПВ).* Это тест на полноценность внешнего механизма коагуляции. Проккоагулянт тромбопластин добавляется с кальцием к такому же объему цитратной плазмы, и измеряется время образования свертка. Тест определяет дефицит факторов II, V, VII, X или фибриногена.

*Международное нормализованное отношение (МНО), INR — International Normalized Ratio.* Для диагностики нарушений свертывания крови используют показатель ПВ, выражающийся в секундах. Нормальный показатель протромбинового времени — 11–16 секунд. В тех случаях, когда определение ПВ применяют для оценки проведения лечения варфарином, исполь-

зуется показатель МНО. Этот показатель позволяет выразить результаты ПВ с учетом использования в различных лабораториях коммерческих препаратов тромбопластина, применяемого в определении ПВ. Такой подход гарантирует возможность сравнения результатов, полученных в разных лабораториях и проведение более точного контроля при лечении антикоагулянтами непрямого действия. МНО вычисляется при делении ПВ пациента на значение нормального ПВ (т.е. вычисляют протромбиновое отношение — ПО), далее результат возводится в степень, показатель которой равен международному индексу чувствительности тромбопластина (МИЧ) (ISI или МИЧ — международный индекс чувствительности, указывается в паспорте набора):  $MHO = (PV \text{ пациента} / \text{среднее нормальное ПВ})^{ISI(МИЧ)}$  или  $MHO = PO^{МИЧ}$  (норма для МНО — 0,8–1,2). Доза антикоагулянта подбирается так, чтобы поддерживать МНО на необходимом уровне, в зависимости от заболевания. Наиболее часто используемым антикоагулянтом непрямого действия в клинической практике является варфарин. При терапии пероральными антикоагулянтами (варфарином) требуется более высокий целевой уровень МНО — обычно в диапазоне 2–3. Основные показания к применению: мониторинг при антикоагулянтной терапии у лиц с риском образования тромбов — лечение антикоагулянтами непрямого действия — варфарином, аценокумаролом и другими аналогами. Пациентам, принимающим не прямые антикоагулянты, рекомендуется проводить определение МНО каждые 2–3 недели. Применять анализ целесообразно с одновременным определением АЧТВ (активированное частичное тромбопластинное время).

*Протромбиновый индекс* рассчитывается как отношение ПТВ контрольной плазмы к ПТВ исследуемой плазмы пациента, выражается в процентах.

*Парциальное тромбопластинное время (ПТВ).* Скрининговый тест для оценки внутреннего механизма. Выявляет недостаточность факторов VIII, IX, XI или XII. Тест высокочувствительный: только очень незначительный дефицит факторов VIII или IX может остаться незамеченным. ПТВ в сочетании с ПВ помогает выявить дефект свертывания в первой или второй его фазе.

*Тромбиновое время (ТВ).* Эта проба выявляет аномалии фибриногена и указывает на содержание в крови циркулирующих антикоагулянтов и ингибиторов противосвертывающей системы.

*Антитромбин III* — нормальные значения — 71–115 %. Это белок противосвертывающей системы, ингибитор тромбина. Он оказывает угнетающее действие на процессы свертывания крови. Количество антитромбина III определяют по ингибированию (связыванию тромбина в контрольном образце). Его снижение может приводить к тромбозам. Определение этого показателя важно при применении антикоагулянтов. Снижение уровня антитромбина III на 50 % от нормы свидетельствует о риске возникновения тромбоза.

## ГЛАВА 3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОКЛЮЗИРУЮЩИХ ПОРАЖЕНИЙ АРТЕРИЙ

### 3.1. НЕКОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз поражает артерии эластического и мышечно-эластического типа и характеризуется эндотелиальной дисфункцией, воспалением в сосудистой стенке и отложением липидов, холестерина, кальция и клеточных фрагментов в интима сосуда. Результатом этого накопления является формирование атеросклеротической бляшки, ремоделирование сосуда, острая и хроническая окклюзия просвета артерии, нарушения кровотока и сниженное обеспечение кислородом органов-мишеней.

#### *Этиология атеросклероза*

Механизм его развития все еще не известен. Не до конца ясны взаимодействия между важнейшими клеточными элементами — эндотелиоцитами, лейомиоцитами стенки артерии, лейкоцитами и тромбоцитами — в атеросклеротической бляшке. Вазомоторная функция, тромбогенность стенки сосуда, состояние активации коагуляционного каскада, фибринолитической системы, миграция и пролиферация гладких миоцитов, а также клеточные взаимодействия являются сложными и взаимосвязанными биологическими процессами, которые способствуют атерогенезу и клиническим проявлениям атеросклероза.

В настоящее время наиболее популярной является теория «ответа на повреждение». Повреждение эндотелия вызывает развитие воспаления и фибропролиферативного ответа. Возможными причинами эндотелиальной травмы являются окисленный липопротеин низкой плотности (ЛПНП), холестерин, инфекционные агенты, токсины, включая продукты курения, гипергликемия и гипергомоцистеинемия.

Циркулирующие моноциты инфильтрируют интиму сосуда и затем выполняют функцию «мусорщиков», фагоцитируя ЛПНП и формируя характерные для раннего атеросклероза «пенистые» клетки. Эти многочисленные макрофаги выделяют многочисленные факторы, которые также повреждают эндотелий.

Повышенное содержание в плазме ЛПНП превышает антиоксидантные возможности здорового эндотелия и приводит к аномальному метаболизму этой липидной фракции. Окисленный ЛПНП обладает большим количеством токсических эффектов, приводя к дисфункции клеток и стенки сосуда, что тесно ассоциировано с развитием атеросклероза. Дисфункции включают ухудшение эндотелий-зависимой дилатации и развитие парадоксальной вазоконстрикции. Эти эффекты являются прямым следствием инактивации двуокиси азота избытком свободных радикалов, а также снижением синтеза двуокиси азота.

Снижение содержания двуокиси азота также связано с повышенной тромбоцитарной адгезией, низкой активностью активатора плазминогена, увеличением тканевого фактора, снижением тромбомодулина и повреждением гепарин-сульфата протеогликанов. Последствия происшедшего включают создание прокоагулянтной среды и усиленное тромбообразование. К тому же, окисленные ЛПНП активируют воспалительные процессы на уровне генной транскрипции за счет сверхрегуляции ядерного фактора  $\kappa\text{-B}$ , экспрессии молекул адгезии и привлечения моноцитов (макрофагов).

Атеросклеротические поражения развиваются не случайно. Гемодинамические факторы взаимодействуют с активированным эндотелием. Гидравлические удары приводят к изменению фенотипа эндотелиоцитов за счет модуляции экспрессии генов и регуляции активности чувствительных к току крови протеинов. Характерно развитие бляшек в местах ветвления артерий, значительного изгиба и там, где происходит существенное изменение скорости и направления кровотока. Сниженная эластичность стенки сосуда и турбулентный ток крови могут способствовать атерогенезу в таких важных областях, как коронарное русло, главные ветви грудной и брюшной аорты и магистральных артериях нижних конечностей.

Drechsler M. было выдвинуто предположение, что нейтрофилия, вызванная гиперхолестеринемией, развивается в артериях первично на ранних стадиях формирования атеросклеротической бляшки [1].

Наиболее ранними морфологическими признаками атеросклероза являются жировые полосы, как результат локального накопления плазменных липопротеинов в интиме сосуда. Микроскопически выявляются переполненные липидами макрофаги, Т-лимфоциты и гладкие миоциты в различных пропорциях.

Жировые полосы могут прогрессировать в фиброзную бляшку — результат интенсивного накопления липидов, а также миграции и пролиферации гладких миоцитов.

Тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующие рост факторы  $\alpha$  и  $\beta$ , тромбин и ангиотензин II являются мощными митогенами, выделяемыми активированными тромбоцитами, макрофагами и дисфункциональными эндотелиоцитами, что характерно для раннего атеросклероза, сосудистого воспаления и тромбоцитарного тромбоза в местах нарушения целостности эндотелия. Относительный дефицит выделяемой эндотелием двуокиси азота еще больше потенцирует пролиферативную стадию формирования бляшки.

Пролиферирующие лейомиоциты сосудистой стенки ответственны за отложение внеклеточной соединительнотканной матрицы и формирование фиброзной капсулы, покрывающей пенные клетки, внеклеточные липиды и некротизированные остатки клеток. Рост фиброзной бляшки приводит к сосудистому ремоделированию, прогрессирующему сужению просвета, нарушениям кровотока и нарушению кислородного обеспечения органов-мишеней.

Прогрессивное сужение просвета вследствие роста фиброзной бляшки приводит к ухудшению кровотока при уменьшении диаметра просвета на 50–70 %. Нарушение кровотока приводит к развитию симптомов ишемии в органе-мишени при нагрузке.

Развивающиеся бляшки формируют свою собственную микрососудистую сеть, состоящую из *vasa vasorum*. Эти сосуды склонны к кровотечениям и способствуют дальнейшему развитию атеросклероза.

Разрушение покрывающего эндотелия или разрыв защитной фиброзной капсулы приводит к обнажению тромбогенного содержимого ядра бляшки с развитием осложнений.

Разрыв бляшки происходит из-за истончения фиброзной капсулы. Воспалительные клетки локализуются в области ножки обнажившейся бляшки. Т-лимфоциты вырабатывают интерферон- $\gamma$  — важный цитокин, подавляющий пролиферацию гладких миоцитов и синтез коллагена. В дополнение, активированные макрофаги производят металлополимеразы, которые расщепляют коллаген. Эти механизмы объясняют предрасположенность к разрыву бляшки и подчеркивают роль воспаления в генезе осложнений фиброзной атероматозной бляшки.

Разрыв бляшки может приводить к формированию тромба, частичной или полной окклюзии сосуда и прогрессированию атеросклеротического поражения вследствие организации тромба и включения его в бляшку.

### ***Развитие атеросклероза от детства до старости***

Процесс развития атеросклероза начинается в детстве с формирования жировых полосок. Эти изменения могут быть найдены в аорте вскоре после рождения и увеличиваются в количестве к 8–18 годам. Более выраженные поражения начинают развиваться к 25 годам. В последующем, наблюдается рост атеросклеротических изменений с развитием орган-специфических клинических проявлений заболевания к 4–6-й декаде жизни.

### ***Факторы риска атеросклероза***

Масштабные эпидемиологические исследования, проведенные в Европе и Северной Америке, позволили выявить ряд факторов риска возникновения и развития атеросклероза.

Факторы риска разделяются на модифицируемые и немодифицируемые и включают гиперлипидемию, гипертензию, курение, диабет, пол, возраст, гиподинамию и ожирение. Позднее были выделены ранее неизвестные факторы риска, которые позволили прогнозировать развитие и локализации поражения атеросклерозом.

### ***Эпидемиология атеросклероза***

#### ***Распространенность***

Сложно, если вообще возможно, определить истинную распространенность этого заболевания, поскольку в основном это бессимптомное заболевание. Одно из проведенных исследований позволило выяснить, что

высокие плазменные концентрации гормона *хлото*, принимающего участие в развитии атеросклероза, независимо от других признаков — свидетельствуют о низкой вероятности сердечно-сосудистых заболеваний [2].

#### *Половая принадлежность*

Атеросклероз чаще поражает мужчин, чем женщин. Считается, что это является следствием выработки женских половых гормонов. Защитный эффект исчезает после менопаузы.

#### *Возраст*

Клинические проявления атеросклероза возникают в возрасте старше 40 лет.

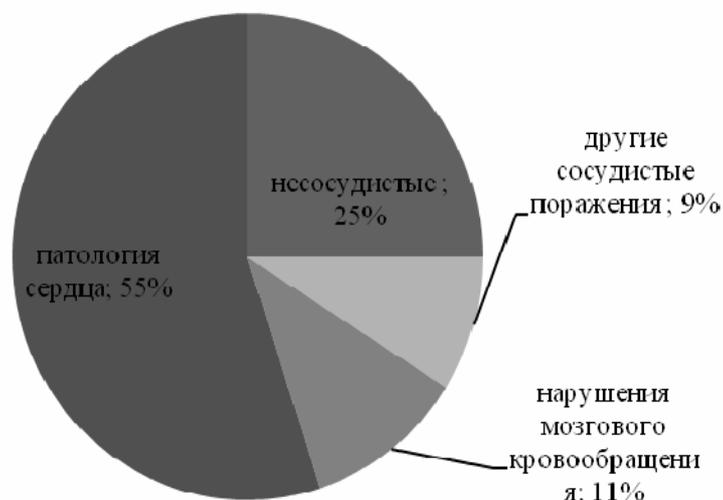
#### *Прогноз*

Прогноз при атеросклерозе зависит от ряда факторов, включая клиническую выраженность симптомов, пораженные артериальные бассейны и степень нарушения кровотока. Существуют множественные варианты течения болезни и, с одной стороны, ряд пациентов с критическими поражениями сосудов жизненно важных органов и выраженной клиникой может жить достаточно долго, в то время как, с другой стороны, обширный инфаркт, инсульт или внезапная смерть могут быть первыми симптомами болезни у других пациентов.

Многое зависит от стабильности атеросклеротической бляшки. Ее разрыв и обнажение тромбогенного липидного ядра являются критическими событиями в развитии атеросклероза и во многом определяют прогноз заболевания.

К сожалению, современные возможности прогнозирования развития и исхода атеросклероза сильно ограничены неспособностью определения стабильности бляшки.

У пациента, который впервые пожаловался на перемежающуюся хромоту (рисунок 3.1), шансы умереть от несосудистых причин в 2 раза меньше, чем в общей популяции (рисунок 3.2).



**Рисунок 3.1 — Причины смерти у пациентов с перемежающейся хромотой**



**Рисунок 3.2 — Причины смерти в общей популяции (Dormandy et al., Am. Vasc. Surg., 2000)**

Этот рисунок красноречиво демонстрирует необходимость системного подхода к лечению атеросклероза во всех сосудистых бассейнах.

### ***Анамнез***

Симптоматика облитерирующего атеросклероза весьма разнообразна. Пациенты с умеренно выраженным атеросклерозом могут предъявлять важные и многочисленные жалобы, тогда как многие пациенты с анатомически генерализованным заболеванием могут не предъявлять жалоб или не иметь функциональных нарушений.

Хотя первоначально считалось, что атеросклероз является хроническим, медленно прогрессирующим дегенеративным заболеванием, сейчас стало очевидным, что эта болезнь имеет периоды обострений и ремиссий. Несмотря на системный характер, для атеросклероза свойственны локальные проявления. Ответа на вопрос, почему у разных пациентов атеросклероз локализуется по-разному, до сих пор нет.

Инсульт, обратимый неврологический дефицит и транзиторная ишемическая атака являются проявлениями ухудшения кровоснабжения центральной нервной системы и характеризуются внезапным возникновением неврологического дефицита различной продолжительности.

Поражение артерий нижних конечностей обычно проявляется перемежающейся хромотой, импотенцией и незаживающими язвами на ногах. Перемежающаяся хромота — это боль в мышцах голени, бедер или ягодиц, проявляющаяся или усиливающаяся при нагрузке и проходящая в покое. Перемежающейся хромоте может сопутствовать бледность конечностей и парестезии. Пациент с перемежающейся хромотой должен быть расценен как имеющий существенное атеросклеротическое поражение в нескольких артериальных бассейнах, включая коронарные и мозговые артерии. При предоперационной подготовке таких пациентов следует уделять особое внимание оценке риска операции и стараться минимизировать его.

Хроническая ишемия органов пищеварения может быть бессимптомной вплоть до развития мезотромбоза.

Брюшная жаба характеризуется болями в эпигастрии или параумбиликально, возникающими после еды и может сочетаться с рвотой кровью, меленой, нутритивным дефицитом и потерей веса.

Аневризма брюшной аорты обычно протекает бессимптомно вплоть до развития драматических, часто фатальных симптомов и признаков ее разрыва, хотя ряд пациентов могли до этого отмечать наличие пульсирующего образования в животе.

### ***Осмотр***

Как упоминалось выше, симптомы некоронарного атеросклероза крайне разнообразны. Физикальные признаки этого заболевания объективно доказывают внеклеточное накопление липидов, наличие стеноза или расширения магистральных артерий, а также наличие ишемии органа-мишени. Эти симптомы следующие:

- гиперлипидемия — ксантомы или ксантелазмы;
- для цереброваскулярного поражения — сниженная каротидная пульсация, систолический шум на сонных артериях и очаговая неврологическая симптоматика;
- для поражения артерий нижних конечностей — сниженная периферическая пульсация, систолический шум, бледность кожных покровов, акроцианоз, язвы на стопах и гангрена;
- для аневризм брюшной аорты пульсирующее образование в брюшной полости, эмболия периферических артерий и коллапс;
- эмболия атероматозными массами в зависимости от локализации процесса может проявляться мраморным окрашиванием кожи, гангреной, цианозом, ишемическими язвами, некрозом пальцев, желудочно-кишечным кровотечением, ишемией сетчатки и почечной недостаточностью.

В результате исследований, проведенных в Копенгагене, авторы пришли к выводу, что наличие ксантом является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие ксантом означает повышенный риск инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца и прогрессирующего атеросклероза [3].

Эмболия пальцевых артерий атероматозными бляшками объясняет наличие пульса на артериях стопы при наличии признаков ишемии.

### ***Лечение атеросклероза***

Лечение атеросклероза состоит из 2-х основных направлений: консервативное, направленное на патогенетически обоснованную коррекцию нарушений липидного обмена, и хирургическое — направленное на коррекцию гемодинамических нарушений.

#### ***Консервативное лечение***

Консервативное лечение включает следующие направления: контроль факторов риска, включая медикаментозное лечение гипертензии, гиперли-

пидемии, сахарного диабета и отказ от курения. Некоторые исследования позволяют считать возможным обратное развитие атеросклероза под воздействием таких фармакологических агентов как статины и клиостазол [4], однако эти данные требуют дополнительных доказательств существенного эффекта в уменьшении клинических проявлений.

Прогресс в понимании влияния атеросклероза на сосуды расширил возможности использования новейших видов терапии для воздействия на конкретные механизмы эндотелиальной дисфункции и ее роль в атерогенезе. Потенциальные клеточные мишени включают гладкие миоциты, линии моноцитов (макрофагов), тромбоциты и эндотелиоциты. Существуют доказательства того, что антитромботические препараты, аминокислоты, ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов могут способствовать предотвращению или замедлению прогрессирования заболевания.

### *Хирургическое лечение*

В настоящее время существуют следующие основные направления хирургической коррекции окклюзирующих заболеваний артерий, направленные на:

— прямое восстановление кровотока при окклюзиях магистральных артерий — реконструктивные операции, различного рода рентгенэндоваскулярные вмешательства.

При отсутствии технических условий для прямой реваскуляризации используются альтернативные методы, имеющие целью косвенное влияние на тканевой кровоток:

- Вмешательства на симпатической нервной системе — хирургические и химические симпатэктомии.
- Вмешательства, направленные на развитие коллатерального кровообращения — реваскуляризирующие остеотрепанации, пересадки сальника и мышечных лоскутов.
- Клеточный неоангиогенез.

### 3.2. ХРОНИЧЕСКИЕ ОККЛЮЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В США атеросклеротическое поражение преимущественно магистральных артерий нижних конечностей встречается у 12–20 % населения в возрасте старше 65 лет, однако во многих случаях заболевание протекает бессимптомно или малосимптомно и эти пациенты не обращаются за медицинской помощью. Повышение настороженности и информированности о модифицируемых факторах риска как среди населения, так и среди врачей имеет мощный потенциал для снижения инвалидности и смертности от атеросклероза.

В 2007 году объединенный консенсус по лечению атеросклеротического поражения периферических артерий (TASC II) определил общую распространенность симптоматического поражения артерий нижних конечностей у 27 млн человек в Европе и Северной Америке, причем количество госпитализаций составило 413 тыс. в год, из них периферическая ангиография была выполнена в 88 тыс. случаях и в 28 тыс. случаях были выполнены тромб- или эмболэктомии из артерий нижних конечностей [5]. Однако, несмотря на большую распространенность и худший прогноз при сочетании с ИБС, только 25 % пациентов с диагностированным поражением артерий нижних конечностей подвергались лечению [6]. Таким образом, критичным для улучшенной выявляемости заболевания, его раннего лечения и коррекции факторов риска является уровень образования населения и врачей.

#### *Факторы риска*

Факторы риска описаны в главе «Некоронарный атеросклероз» и являются общими для всех разновидностей этого заболевания.

#### *Клиническая картина*

Пациенты с начальными или субклиническими формами перемежающейся хромоты обычно не предъявляют жалоб. В случае развития перемежающейся хромоты она характеризуется классическими симптомами, такими как ноющие и сжимающие боли в мышцах ног при физической нагрузке, проходящими при отдыхе. Однако более часто перемежающаяся хромота проявляется нетипичными симптомами, такими как неспецифическое снижение толерантности к физической нагрузке, боли в тазобедренном, коленном или голеностопном суставах или чувство онемения в ногах [7], что часто приводит к ошибкам диагностики (таблица 3.1).

По данным американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) и американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) [8], клинические формы перемежающейся хромоты распределялись следующим образом:

Бессимптомная периферическая артериальная болезнь ПАБ) — 20–50 %:

- Атипичные боли в ноге — 40–50 %.
- Классическая перемежающаяся хромота — 10–35 %.
- Критическая ишемия — 1–2 %.

Таблица 3.1 — Дифференциальная диагностика перемежающейся хромоты

| Состояние   | Локализация боли или дискомфорта        | Характеристика дискомфорта   | Отношение к физической нагрузке     | Влияние отдыха   | Влияние положения тела                         | Другое   |
|---|---|--|-------------------------------------|--|--|--|
| Перемежающаяся хромота                            | Голень, бедро, ягодицы, редко стопа     | Сжимающая боль, слабость или острая боль                           | После одинакового расстояния        | Быстро проходит  | Нет  | Бледность пальцев, гипотрихоз, сухость кожи, снижение пульса |
| Компрессия нервного корешка (как при грыже диска) | Иррадирует по задней поверхности ноги   | Острая стреляющая боль   | Немедленно после начала движения    | Часто не влияет  | Изменение положения спины приносит облегчение  | Анамнез проблем с позвоночником                              |
| Стеноз спинномозгового канала                     | Колено, бедро, ягодицы (по дерматомам)  | Моторная слабость более выражена, чем боль                         | После ходьбы или стояния            | Улучшается при остановке только после изменения положения тела | Улучшение при сгибании спины                   | Анамнез проблем с позвоночником                              |
| Коксартроз  | Колено, бедро, ягодицы                  | Болезненный дискомфорт в ягодицах и области тазобедренного сустава | После различной физической нагрузки | Проходит не быстро (может быть в покое)                        | Лучше сидеть (разгрузив тазобедренные суставы) | Вызывается различными факторами: нагрузкой, погодой и т. д.  |
| Артриты   | Голено-стопный сустав, суставы стопы    | Ноющая боль  | После различной физической нагрузки | Проходит не быстро (может быть в покое)                        | Проходит при снятии нагрузки с сустава         | Различные факторы, может зависеть от интенсивности нагрузки  |
| Венозная хромота                                  | Вся нога, хуже в паху и в области бедра | Распирающая боль   | После ходьбы                        | Проходит медленно  | Быстрее проходит при подъеме ноги              | Флеботромбоз в анамнезе, признаки венозного застоя, отека    |

У симптомных пациентов выраженность клинической картины непосредственно зависит от степени стеноза, наличия коллатерального русла и степени физической нагрузки. Локализация болей зависит от пораженной артерии (таблица 3.2).

Таблица 3.2 — Уровень поражения артерий и локализация болей при ходьбе

| Артерия                                    | Симптомы   |
|--|--|
| Аорто-подвздошный сегмент (синдром Лериша) | Ягодицы, тазобедренная область, иногда бедро. Двустороннее поражение вызывает импотенцию                     |
| Общая бедренная                            | Бедро, голень. У пациентов нормальный пульс в паху, но ослаблен на дистальных артериях                       |
| Поверхностная бедренная                    | Верхние 2/3 голени   |
| подколенная                                | Нижняя 1/3 голени  |
| Артерии голени                             | Изолированные боли в стопе при ходьбе редко встречаются при ходьбе, но весьма характерны для болезни Бюргера |

Существуют следующие классификации хронической артериальной недостаточности (ХАН) при перемежающейся хромоты (таблица 3.3).

Таблица 3.3 — Классификации хронической артериальной недостаточности

| По Покровскому |   | По Фонтейну (Fontaine) |                                  | По Резерфорду (Rutherford) |           |                            |
|----------------|---|------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------|----------------------------|
| стадия         | клиника                                     | стадия                 | клиника                          | уровень                    | категория | клиника                    |
| I              | Компенсированная ишемия                     | I                      | Бессимптомная                    | 0                          | 0         | Бессимптомная              |
| IIa            | Боли при ходьбе более чем 500 м             | IIa                    | Невыраженная хромота             | I                          | 1         | Невыраженная хромота       |
| IIб            | Боли при ходьбе менее чем 250 м             | IIб                    | Умеренная или выраженная хромота | I                          | 2         | Умеренная хромота          |
|                |   |                        |                                  | I                          | 3         | Выраженная хромота         |
| III            | Боли при ходьбе менее 50 м или боль в покое | III                    | Боль в покое                     | II                         | 4         | Боль в покое               |
| IV             | Язва или гангрена                           | IV                     | Язва или гангрена                | III                        | 5         | Ишемический некроз пальцев |
|                |   |                        |                                  | IV                         | 6         | Язва или гангрена          |

### Осмотр

Данные физикального обследования пациентов с перемежающейся хромотой могут не выявить патологии, но обычно выявляется сниженный и отсутствующий пульс ниже уровня окклюзии с наличием систолического шума в области стеноза. Аномальный пульс на бедренной артерии высоко-специфичен, однако чувствительность этого показателя низкая (т. е. наличие пульса далеко не всегда позволяет исключить проблемы с крупными артериями). У пациентов с перемежающейся хромотой может наблюдаться

атрофия мышц, кровоснабжаемых пораженными артериями. Другие изменения, вызванные умеренной хронической ишемией, включают одностороннее снижение температуры кожи, удлиненное время венозного заполнения, дистрофию кожи и ногтей и выпадение волос.

#### *Диагностика*

Говоря в целом, диагноз «перемежающаяся хромота» не всегда можно поставить только на основании анамнеза, жалоб и данных физикального обследования. Полагаясь лишь на эти критерии, можно пропустить более 90 % случаев заболевания [9]. Поэтому инструментальное исследование имеет крайне важное значение в ранней диагностике перемежающейся хромоты (алгоритм 1).

#### *Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)*

Определение ЛПИ является недорогим и относительно простым способом подтвердить подозрения на наличие перемежающейся хромоты. Производится измерение систолического давления на плечевых артериях и артериях голени в покое и после нагрузки. Наибольшее значение на голени делится на наибольшее значение на плече. Нормальные показатели индекса находятся в диапазоне 1–1,3. Значение ЛПИ менее 0,9 позволяет с 95 % точностью обнаружить наличие обнаруживаемой ангиографически перемежающейся хромоты и связано с наличием стеноза более 50 % хотя бы в одной крупной артерии [10]. ЛПИ менее 0,4 характерен для выраженной ишемии. К тому же ЛПИ менее 0,5 ассоциирован с повышенным риском ИБС, инсульта, транзиторных ишемических атак и повышенным риском смерти.

#### *Тест с физической нагрузкой*

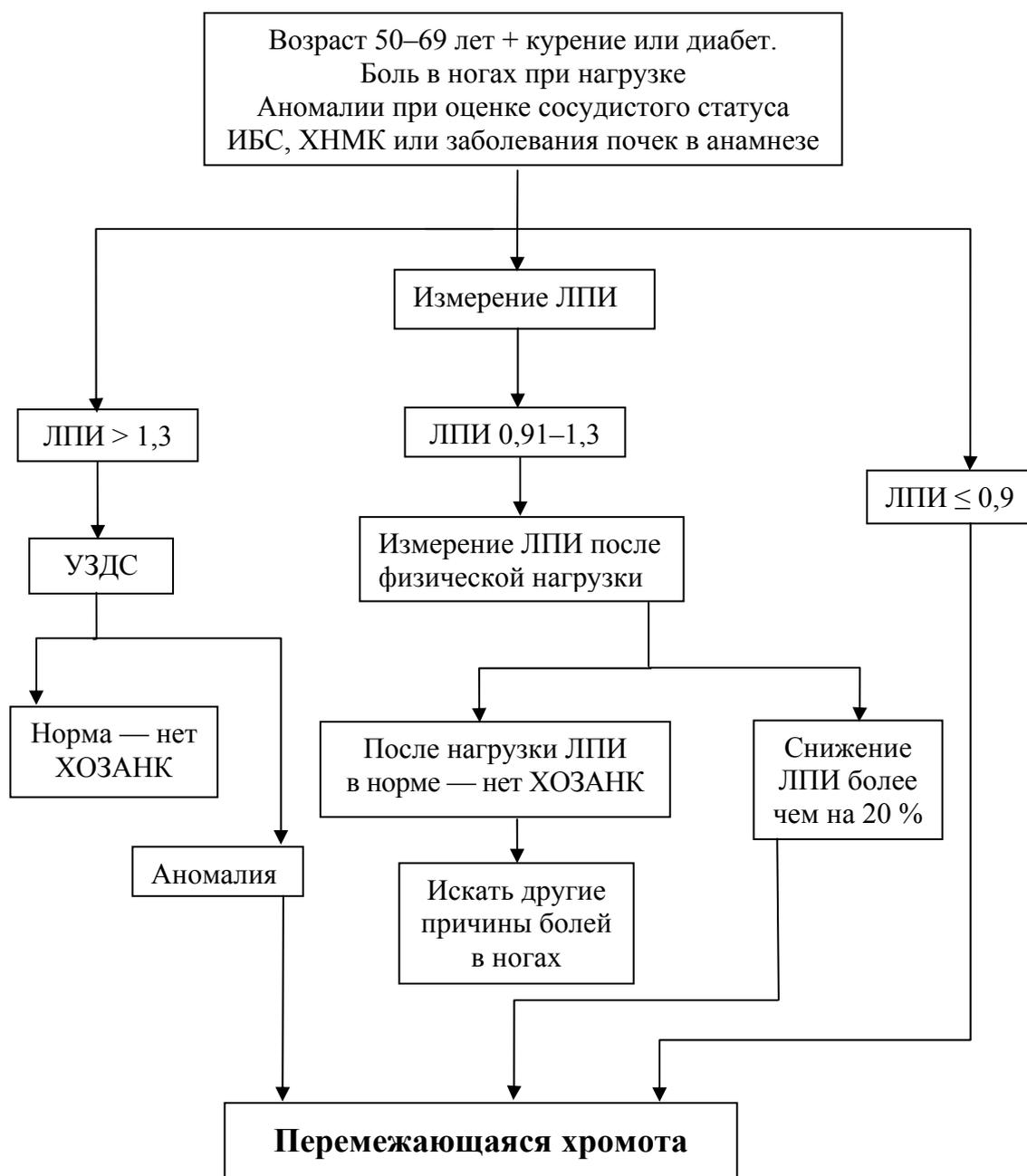
У пациентов с нормальным ЛПИ, но с жалобами на перемежающуюся хромоту, ЛПИ должен определяться до и после физической нагрузки. У таких пациентов физическая нагрузка может изменить градиент систолического давления в области стеноза. Эти изменения обнаруживаются по снижению ЛПИ, который восстанавливается после отдыха.

#### *Определение сегментарного давления в артериях нижних конечностей*

Тогда как наличие перемежающейся хромоты верифицируется при помощи определения ЛПИ в покое и при нагрузке, уровень и распространенность поражения обычно определяется путем измерения сегментарного давления. Снижение давления более чем на 20 мм.рт.ст. считается значимым, если такой градиент существует либо между сегментами одной ноги, либо в сравнении с таким же уровнем на другой ноге.

#### *Ультразвуковое дуплексное сканирование*

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) используется для определения анатомии, гемодинамики и морфологии бляшек, а также с целью избежать диагностической ангиографии.



**Рисунок 3.3 — Алгоритм обследования пациентов с подозрением на перемежающуюся хромоту**

(Hiatt [et al]. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N. Engl. Med. — 2001. Vol. 344. — P. 1608.)

### *КТ ангиография*

Новые сканеры для компьютерной томографии (КТ) используют технологии мультidetекции и могут одновременно захватывать до 16 срезов, изображаемых с максимальной интенсивностью. Чувствительность и специфичность данного исследования составляет 96–100 %.

### *Магниторезонансная ангиография и рентген-контрастная ангиография*

Магниторезонансная ангиография (МРА) и рентгенконтрастная ангиография (РКА) обладают 95–100 % чувствительностью и специфичностью в обнаружении заболевания в подвздошных, бедренно-подколенных сегментах и в артериях голени. Однако цена и продолжительность этих исследований ограничивают их применение в качестве скрининговых методик. Нефрогенный системный фиброз является серьезным отдаленным осложнением у пациентов с почечной недостаточностью. РКА показана только в рамках предоперационной подготовки.

### *Лечение*

После того, как диагноз установлен, пациент лечится медикаментозно, одновременно с модификацией факторов риска, дозированной ходьбой и, у некоторых пациентов, эндоваскулярной или хирургической коррекцией (алгоритм 2).

### *Модификация факторов риска*

*Отказ от курения.* Отказ от курения позволяет замедлить прогрессирование заболевания, снижая как вероятность ампутации, так и развития болей в покое. В соответствии с международным консенсусом TASC II, отказ от курения должен быть настоятельно рекомендован всем пациентам с перемежающейся хромотой.

### *Сахарный диабет*

К настоящему моменту нет убедительных данных о том, что лечение диабета может улучшать прогноз в отношении заболевания. Однако международные соглашения рекомендуют агрессивный контроль уровня глюкозы крови с оптимальным уровнем гемоглобина A1C менее 7 %.

### *Артериальная гипертензия*

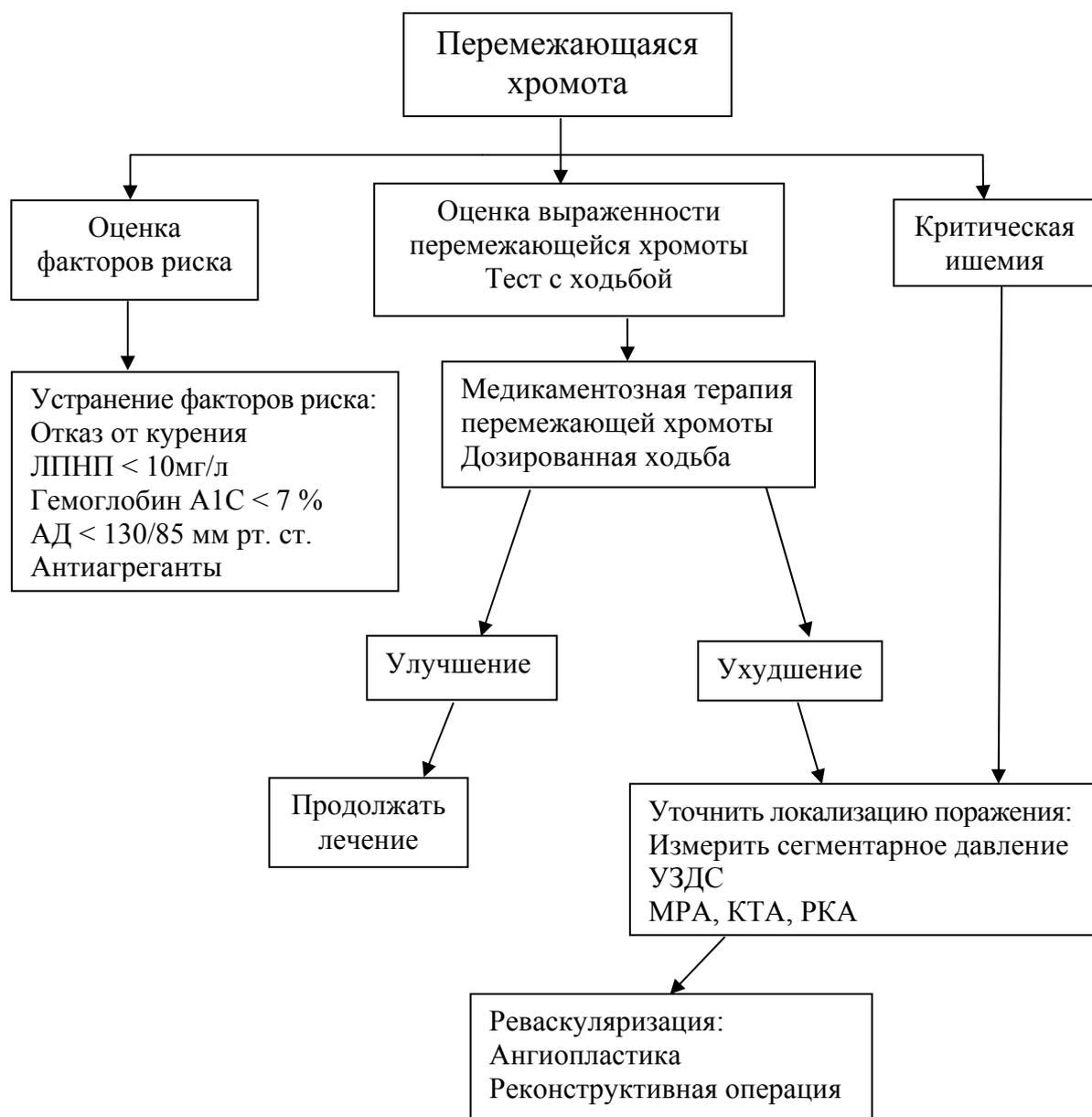
Рекомендуемый уровень АД составляет менее 140/90 мм. рт. ст.

### *Дислипидемия*

Рекомендованный уровень ЛПНП у пациентов с изолированной перемежающейся хромотой составляет 10 мг/л, а при наличии атеросклеротического поражения в других бассейнах этот уровень должен быть ниже 7 мг/л.

### *Дозированная ходьба*

Ряд исследований доказал пользу дозированной ходьбы для уменьшения симптомов перемежающейся хромоты. В результате проведенного мета-анализа, учитывавшего только рандомизированные контролируемые исследования, оказалось, что дозированная ходьба значительно улучшает время безостановочной ходьбы (до 6,5 минут), что является лучшим показателем, чем через 6 месяцев после ангиопластики [11]. Также был доказан эффект дозированной ходьбы на продолжительность жизни. Положительное влияние этого метода снижается при прекращении занятий, что свидетельствует о необходимости постоянных непрерывных занятий.



**Рисунок 3.4 — Алгоритм наблюдения и лечения пациентов с подтвержденной перемежающейся хромотой (Hiatt et al, Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N. Engl. Med. — 2001. Vol. 344. — P. 1608.)**

### *Медикаментозная терапия*

Целью медикаментозного лечения является уменьшение симптомов и замедление прогрессирования атеросклероза. В результате ряда исследований была оценена клиническая эффективность большого количества лекарственных препаратов, но польза была доказана только аспирина, клопидогреля, клиостазола в США и нафтидрофурила в Европе [12]. В соответствии с TASC II, всем пациентам с симптомным и бессимптомным атеросклерозом в любом артериальном бассейне рекомендован прием аспирина. При его отсутствии допускается прием клопидогреля.

*Аспирин.* Препарат выбора из-за его низкой цены и распространенного сочетания заболевания с ИБС. Доказано, что прием 325 мг аспирина в день снижает потребность в реконструктивной операции [13].

*Клопидогрель* используется при аллергии на аспирин. В исследовании CAPRIE было доказано, что клопидогрель в дозе 5 мг/день имеет некоторое преимущество перед аспирином в предотвращении повторных инфарктов миокарда и инсультов [14].

*Клиостазол* — ингибитор фосфодиэстеразы. Применяется в США.

*Нафтидрофурил (нафронил)* — антагонист рецепторов к 5-гидроксириптамины. Получены достоверные данные об увеличении дистанции безболевого ходьбы в течение 3–6 месяцев [15]. Препарат рекомендован для лечения перемежающейся хромоты (по TASC II). В этом соглашении отсутствуют рекомендации применения пентоксифиллина.

*Перспективные разработки лекарственных препаратов*

*Дефибротид* — полидезоксирибонуклеотид, который стимулирует фибринолиз посредством повышения активатора тканевого плазминогена и простациклина, увеличивая дистанцию безболевого ходьбы на срок более 6 месяцев [16].

*NM-702* — ингибитор фосфодиэстеразы. На начальных стадиях клинических испытаний показал способность улучшать дистанцию безболевого ходьбы и подавлять тромбоцитарную тромбоксанА<sub>2</sub> синтазу [17].

*Мезогликан* — сульфатированный полисахаридный компонент, содержащий ингибиторы тромбина гепаран и дерматана сульфат. Более чем на 50 % увеличивает дистанцию безболевого ходьбы [18].

Наиболее перспективным является терапевтический ангиогенез. Будет рассмотрен в отдельной главе.

*Эндоваскулярное и хирургическое лечение*

Международная практика определяет (ACC/AHA и TASC II) следующие показания к хирургическому лечению:

- Наличие у пациентов критической ишемии, проявляющейся болью в покое, ишемическими язвами или гангреной.
  - Неэффективность консервативного лечения
  - Выраженная перемежающаяся хромота, нарушающая качество жизни.
- По классификациям Покровского и Фонтейна это ХАН IIb-IV.

*Эндоваскулярные вмешательства*

Технологический прогресс в области разработки баллонных катетеров и создание внутрисосудистых стентов привел к стремительному развитию рентген-эндоваскулярной хирургии. Рандомизированные исследования показали сопоставимые отдаленные результаты для чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) и реконструктивных операций при поражении аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов по поводу

перемежающейся хромоты и критической ишемии [19]. Возможные при проведении ЧТА осложнения включают повреждение артерии, паховую гематому (2–4 %) и формирование ложной аневризмы (0,3–2 %) или артерио-венозного соустья (0,1–0,3 %). Осложнения, непосредственно связанные с расширением сосуда, включают дистальную эмболию (2 %) и, редко, разрыв артерии. Стенты обычно не используются на уровне бедренно-подколенного сегмента, т. к. имеют высокую частоту реокклюзий и рестенозов при сходных с изолированной баллонной ангиопластикой отдаленных результатов [20].

#### *Хирургическое лечение*

Сложная анатомия, неподходящая для ангиопластики, распространенные поражения, мультифокальные стенозы и кальциноз являются показаниями к реконструктивной операции. Осложнения открытых реконструкций включают кровотечение, раневую инфекцию и несостоятельность протеза посредством либо окклюзии, либо отторжения.

### 3.3. ХРОНИЧЕСКИЕ ОККЛЮЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Несмотря на то, что заболевания артерий верхних конечностей менее распространены вследствие развитой коллатеральной сети, чем нижних, они поражают около 10 % населения. Возраст пациентов, обращающихся по поводу ишемии верхних конечностей, варьирует от молодого при неатеросклеротических поражениях до пожилого в случае атеросклероза. К причинам нарушения кровообращения относят травму, хронические состояния, такие как хронические микротравмы и системные заболевания обменного или аутоиммунного характера. Общими для различных видов ишемии симптомами являются дизестезии, парестезии, бледность кожных покровов, непереносимость холода и наличие ишемических некрозов вплоть до гангрены. Сосудистая система играет основную роль в обеспечении метаболизма тканей и поддержании температуры тела. Влияние на кровотоки оказывают анатомия сосудов, их тонус, контролируемый нейроэндокринно и посредством автономной нервной системы, а также метаболические потребности органов-мишеней. Нарушение системы регуляции приводит к развитию различных заболеваний.

#### *Проблема*

Нарушение кровообращения в верхних конечностях может носить распространенный, либо местный характер. Клиническая картина зависит от этиологии. Заболевания, поражающие брахиоцефальные артерии, включают атеросклероз, артериит, врожденные аномалии, травму и фибромышечную дисплазию. Наиболее распространенной причиной стеноза подключичной артерии является атеросклероз. В азиатских странах более распространена болезнь Такаясу. Подмышечная и плечевая артерия часто повреждаются в результате травмы. 30 % всех случаев периферических эмболий приходится на верхние конечности, вызывая острую артериальную окклюзию. Лучевая терапия в области молочных желез или груди может приводить к поражению подключичной артерии.

#### *Эпидемиология*

Окклюзия плечевой артерии выявляется в процессе 0,9–4 % катетеризаций сердца. Плечевая артерия также является наиболее часто повреждаемой во время гражданских травм (30 % всех повреждений артерий). Гангрена кончиков пальцев является частым проявлением заболеваний соединительной ткани или гиперкоагуляционных состояний. Многие пациенты с окклюдированными заболеваниями артерий верхних конечностей страдают сопутствующим синдромом Рейно или, как минимум, гиперчувствительностью к холоду.

#### *Этиология*

- Окклюзии крупных сосудов (подключичной, плечевой или артерий предплечья).

- Атеросклероз.
- Травма (проникающая, тупая, ятрогенная, синдром верхней грудной апертуры).
- Последствия облучения.
- Эмболии (из сердца, включая бактериальный эндокардит, микроэмболия из восходящей аорты, парадоксальная эмболия).
- Фибромускулярная дисплазия.
- Окклюзия пальцевых артерий.
- Заболевания соединительной ткани (склеродерма, смешанные соединительно-тканые заболевания).
- Болезнь Бюргера.
- Аллергический ангиит.
- Гематологические — синдромы гиперкоагуляции, повышенная вязкость, лейкозы.
- Травма — профессиональная (вибрационная), ятрогенная, спортивная.
- Феномены нарушения кровотока – синдром обкрадывания.
- Синдром Рейно.

#### *Патофизиология*

Кровоток определяется множеством факторов: влиянием окружающей среды, метаболическими требованиями тканей, симпатическим тонусом, а также циркулирующими и местными гуморальными медиаторами. Вазоконстрикция может являться результатом повышенного тонуса симпатической нервной системы или влияния  $\alpha$ -адренэргических медиаторов, таких как норадреналин. Вазодилатация, напротив, достигается усилением парасимпатической импульсации, выработкой эндотелиоцитами двуокиси азота или влиянием миогенных ауторегуляторных медиаторов, таких как аденозин.

Областью повышенного внимания исследователей является влияние эндотелия на тонус сосудов, которое состоит в его способности вырабатывать 2 конкурирующих медиатора: двуокись азота, который является эндотелиальным вазодилатирующим фактором, и эндотелина — мощного вазоконстриктора.

Симпатические волокна плотно пронизывают стенку сосудов, влияя на мышечную оболочку.

В патогенезе спастических расстройств нарушение сосудистой регуляции может являться результатом аномальной экспрессии рецепторов или нарушения их ответа на стимуляцию, изменения уровня местных гуморальных метаболитов, развития аберрантных миогенных или метаболических механизмов, а также повышенного тонуса симпатической нервной системы. Напротив, сосудистая недостаточность вызывается механической травмой, приводящей к расслоению артерий или тромбоэмболическим осложнениям.

Адекватный тканевой кровоток определяется как градиентом давления в отдельных сосудах, так и общей емкостью микроциркуляторного

русла. Вазоспазм, наблюдаемый при болезни Рейно, вызывает резкое падение перфузионного градиента без изменения емкости резистивных сосудов. Напротив, окклюзирующие заболевания периферических сосудов, такие как склеродерма, влияют как на градиент давления, так и на емкость микроциркуляторного русла. Знание этих различий необходимо для выбора лечения и определения прогноза после хирургических вмешательств.

Внешние факторы, такие как экзогенные токсины или температура окружающей среды, также влияют на сосудистое русло. Взаимодействие окружающей среды и внутренней регуляции весьма динамично.

Атеросклероз, васкулиты и фибромускулярная дисплазия вызывают симптомы, связанные с прогрессирующим сужением артериального просвета. Уменьшение диаметра на 50 % или площади поперечного сечения на 70 % являются гемодинамически значимыми. Эти поражения вызывают падение давления после стеноза. Дистальное русло в такой ситуации кровоснабжается коллатерально. Симптомы включают слабость при физической нагрузке, когда потребность в кислороде возрастает.

Как известно, микроциркуляция является местом наибольшего гидродинамического сопротивления в сосудистом русле. Для перфузии микроциркуляторного русла необходим определенный градиент давления между артериолами и венами. Пороговое значение давления на пальцевых артериях, достаточного для перфузии микроциркуляторного русла, на конечностях составляет 30 мм рт. ст. или 50 мм рт. ст. у диабетиков (Fontaine, 1985). При снижении давления ниже порогового происходит сброс крови через артериовенозные шунты, минуя капилляры, и газообмен и нутритивные процессы в тканях прекращаются. У пациентов с острыми окклюзиями коллатерали не успевают сформироваться и давление быстро падает ниже порогового значения, что прекращает перфузию микроциркуляции и вызывает появление постоянной боли и развитие некроза. При доплеровском исследовании тоны на пальцевых артериях отсутствуют.

Патофизиология синдрома Рейно неизвестна. Гладкая мускулатура сосудов неадекватно сильно реагирует на воздействие холода или эмоциональный всплеск. Считается, что это связано с нарушением функции и количества  $\alpha$ -адренорецепторов. Различие между болезнью и синдромом Рейно условно и лучше всего определяется между пациентами с нормальными (болезнь Рейно) и окклюзированными пальцевыми артериями (синдром Рейно). Эти различия легко выявляются неинвазивными методами.

#### *Клиническая картина*

Анамнез и осмотр могут выявить следующие симптомы:

- Слабость в руке при физической нагрузке.
- Вертебробазилярную недостаточность (например, синдром подключичного обкрадывания).
- Боль в кистях и пальцах в покое.
- Гангрена пальцев.

- Синдром Рейно (изменения цвета кожи в ответ на холод) (рисунок 3.5).
- Курение.
- Профессиональные заболевания (вибрационная болезнь).
- Использование мощных вазоконстрикторов (например, для лечения шока).



**Рисунок 3.5 — Изменение окраски кончиков пальцев при синдроме Рейно**

Заболевания могут иметь следующие клинические проявления:

- Различие в АД на разных руках более 20 мм рт. ст.
- Систолический шум.
- Положительный тест Адсона (Adson) (исчезновение пульса на лучевой артерии при отведении и наружном вращении руки).
- Пульсирующее образование над ключицей (аневризма подключичной артерии или добавочное шейное ребро).
- Аномалии пульса на магистральных артериях.
- Гангрена пальцев.
- Нарушение цвета и наполнения капилляров пальцев.
- Положительный тест Аллена (Allen) (тест на состоятельность ладонной дуги. Пациент сжимает кисть в кулак, а врач пережимает лучевую и локтевую артерии. Кулак раскрывается. При высвобождении одной из пережатых артерий должно восстановиться наполнение капилляров. При освобождении пораженной артерии капиллярное наполнение не меняется). При выполнении теста может использоваться доплероскоп.
- Лихорадка (если присутствует васкулит).

*Инструментальная диагностика*

Стандартная для поражений сосудов.

### *Лабораторная диагностика*

В основном необходима для пациентов с синдромом Рейно на фоне системного васкулита или заболевания соединительной ткани:

- СОЭ.
- Антинуклеарные антитела — тест на наличие системной красной волчанки.
- Ревматоидный фактор.

У пациентов с синдромами гиперкоагуляции желателен определение следующих показателей:

- Лейденская мутация фактора V.
- Дефицит антитромбина III.
- Дефицит протеина C.
- Дефицит протеина S.
- Дисфибриногенемия.
- Антифосфолипидные антитела.
- Гипергомоцистеинемия.
- Увеличенное содержание липопротеина A.

### *Консервативное лечение*

Пациентам с частыми эмболиями кардиогенного генеза рекомендован постоянный прием варфарина с поддержанием МНО на уровне 2–3.

При эмболиях из восходящей аорты может быть рекомендован прием аспирина или клопидогреля.

Пациентам с синдромом Рейно рекомендован прием нифедипина от 10 мг/сутки. При непереносимости его может быть использован празозин. Препаратом третьей очереди является дигидралозин.

Обязательным условием является изменение образа жизни. Необходимо ношение теплой одежды и перчаток и избегание воздействия низких температур.

Пациентам с болезнью Такаясу или гиганто-клеточным артериитом необходим прием преднизолона. Также может потребоваться иммуносупрессивная терапия.

Обязательным условием лечения атеросклеротических поражений является устранение факторов риска. Желателен отказ от курения, особенно у пациентов с болезнью Бюргера. Общий холестерин должен быть ниже 20 мг/л, а липопротеины низкой плотности — ниже 10 мг/л.

### *Хирургическое лечение*

При окклюзиях артерий дуги аорты возможны следующие варианты хирургического лечения:

- Шунтирование или протезирование аутологичной веной или искусственным протезом.
- Чрескожная транслюминальная ангиопластика (ЧТА) или стентирование.

- Резекция аневризмы артерии.
- Удаление добавочных ребер при синдроме добавочного шейного ребра и признаках компрессии подключичной артерии.
- Симпатэктомия шейная или пальцевая.

#### *Показания и объем хирургического лечения*

При наличии жалоб на слабость в руках основным диагнозом является окклюзия подключичной артерии. При данном уровне поражения обычно выполняется сонно-подключичное шунтирование или ЧТА.

Присутствие симптомов вертебробазиллярной недостаточности является показанием к целому ряду реконструкций, наиболее распространенными из которых являются сонно-подключичное шунтирование или транспозиция позвоночной артерии в сонную.

Аневризма подключичной артерии или синдром верхней грудной апертуры с дистальной эмболией является показанием к выполнению резекции аневризмы с протезированием аутовеной или резекции добавочного шейного ребра или скаленотомии.

Острая артериальная окклюзия обычно хирургически корректируется посредством эмболэктомии или реконструкции при тромбозе и травме.

При признаках хронической артериальной окклюзии показано выполнение реконструкции пораженного сосуда аутовеной или протезом, ампутации или симпатэктомии.

#### *Противопоказания*

Артериальная реконструкция неэффективна при распространенном поражении сосудов.

Бессимптомные поражения ветвей дуги аорты, даже несмотря на ангиографическую картину гемодинамически значимых поражений, не подлежат хирургическому лечению, поскольку артериальное русло в этом регионе обладает обильными коллатеральями.

Тяжелое соматическое состояние пациента также является абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению.

#### *Осложнения при хирургическом лечении:*

- Кровотечение (1 %).
- Гематома (1 %).
- Повреждения диафрагмального или возвратного нервов (2 %).
- Тромбоз протеза (1–2 %).
- Раневая инфекция (1 %).
- Повреждение плечевого сплетения или периферических нервов (1 %).
- Инфаркт миокарда (менее 1 %).
- Инсульт (менее 1 %).
- Смерть (менее 1 %).

### *Исходы и прогноз*

Состоятельность сонно-подключичного шунта в течение 5 лет составляет 86–100 %. При выполнении транспозиции подключичной артерии состоятельность кондуита в течение 5 лет составляет 95–100 %. При шунтировании артерий верхней конечности адекватное функционирование шунта в течение 5 лет наблюдается в 52 % случаев, и при выполнении артериальных реконструкций по поводу верхней грудной апертуры состоятельность кондуита в течение 5 лет наблюдается в 90 % всех наблюдений.

### *Перспективы и нерешенные вопросы*

По мере технического развития рентгенэндоваскулярных методик ЧТА со стентированием или без него становится наиболее распространенным способом лечения проксимальных окклюзий ветвей дуги аорты. Необходимым условием для этого является своевременное выявление поражений.

Роль грудной или пальцевой симпатэктомии остается неопределенной для пациентов с гангреной пальцев. Эти пациенты обычно страдают от сопутствующей склеродермии. Симпатэктомия обеспечивает повышенную перфузию кожи на протяжении 6–12 месяцев.

### 3.4. БОЛЕЗНЬ БЮРГЕРА

Болезнь Бюргера (*thromboangiitis obliterans*) — неатеросклеротическое поражение артерий, характеризующееся сегментарным сосудистым воспалением, феноменом вазоокклюзии и поражением мелких артерий и вен конечностей, а также отсутствием атером. Развитие и прогрессирование этого заболевания неразрывно связано с курением. Типичной клиникой являются боли в покое, незаживающие ишемические язвы, пальцевая гангрена, требующие множественных ампутаций.

Первый случай этого заболевания был описан в 1879 году в Германии доктором Винивартером (von Winiwarter) в статье «Странная форма эндартериита и эндофлебита с гангреной стопы». Спустя 25 лет Лео Бюргер (Leo Buerger) опубликовал детальное описание облитерирующего тромбангиита как «спонтанной пресенильной гангрены» на основании патологоанатомических исследований 11 ампутированных конечностей.

#### *Патофизиология*

Несмотря на не до конца понятную этиологию данного заболевания, несомненным является тот факт, что курение — это обязательное условие как возникновения, так и прогрессирования болезни. Подтверждением является более широкая распространенность болезни Бюргера в странах, где курение распространено, как, например, в Бангладеш, где популярным является курение самостоятельно выращенного сорта табака, называемого «биди». В литературе существуют сообщения о случаях заболевания среди людей, жующих табак.

Патогенез болезни Бюргера остается неизвестным, но ряд исследований позволил раскрыть наличие иммунологического феномена, ведущего к вазодисфункции и воспалительным тромбам. У пациентов была обнаружена гиперэргическая реакция на подкожные инъекции экстрактов табака, а также гиперчувствительность IV типа к I и III типам коллагена, повышенный титр анти-эндотелиальных антител в плазме и нарушенная вазодилатация мелких сосудов, зависящая от эндотелиальных факторов. Также у таких пациентов обнаружены повышенные уровни антигенов HLA-A9, HLA-A54 и HLA-B5, что позволяет предположить присутствие генетического компонента в патогенезе.

#### *Эпидемиология*

В США количество случаев снижается как из-за отказа от курения, так и из-за ужесточения диагностических критериев. Так, если в 1942 году распространенность была 104 на 100 тыс. населения, то сейчас — 12,6–20 на 100 тыс. населения.

#### *Смертность (инвалидность)*

Болезнь Бюргера редко приводит к смерти, но из пациентов, продолжающих курить, 43 % нуждаются в одной или более ампутации за 7,6 лет.

### *Расовая принадлежность*

Заболевание относительно редко встречается среди населения северной Европы. Наибольшее количество случаев зарегистрировано среди выходцев из Индии, Кореи, Японии и Израиля.

### *Пол*

Хотя болезнь Бюргера больше распространена среди мужчин (мужчины : женщины = 3:1), ожидается увеличение заболеваемости среди женщин из-за растущего количества курящих.

### *Возраст*

Большинство пациентов находится в возрасте 20–45 лет.

### *Анамнез*

Поскольку заболевание обладает стертой клинической картиной, диагностика представляет известные трудности. Для постановки диагноза необходимо соответствие следующим критериям [21]:

- Возраст моложе 45 лет.
- Курение.
- Наличие ишемии дистальных участков конечностей (с наличием перемежающейся хромоты, боли в покое, ишемических язв или гангрены), подтвержденной инструментальным исследованием.
- Наличие мигрирующих локальных тромбофлебитов голени и стопы.
- Исключение аутоиммунных заболеваний, гиперкоагуляционных состояний и сахарного диабета.
- Исключение проксимального источника эмболий посредством ЭКГ и ангиографии.

Большинство пациентов (80 %) предъявляют жалобы на дистальные ишемические боли в покое или ишемические некрозы на пальцах рук и ног. Прогрессирование заболевания может вовлекать более крупные проксимальные артерии. Пациенты также могут жаловаться на перемежающуюся хромоту в дистальных отделах конечностей, а также на наличие синдрома Рейно.

Перемежающаяся хромота, преимущественно локализованная в мышцах стопы, может быть ошибочно отнесена на счет ортопедических проблем. Пациенты, обратившиеся на поздних стадиях, могут иметь инфекционные осложнения язв, вплоть до сепсиса.

Хотя классическая болезнь Бюргера поражает сосуды конечностей, известны случаи поражения аорты, мозговых, коронарных, подвздошных, мезентериальных, легочных и почечных артерий.

### *Осмотр*

У пациентов с болезнью Бюргера часто наблюдаются язвы или истинная гангрена на пальцах (рисунок 3.6). Кисти и стопы холодные на ощупь и слегка отечны. Почти у половины пациентов отмечается поверхностный тромбофлебит, часто мигрирующий (рисунок 3.7). Обычно обнаруживаются парестезии кистей и стоп и слабый дистальный пульс при удовлетворительной пульсации проксимальных артерий. Более чем 80 % пациентов жалуются на поражение всех конечностей.



**Рисунок 3.6 — Стопы пациента с болезнью Бюргера.  
Ишемические язвы пальцев левой стопы**



**Рисунок 3.7 — Поверхностный тромбофлебит стопы**

Рара et al. была предложена система балльной оценки заболевания, включающая следующие критерии:

- Дистальное поражение (стопы, кисти).
- Начало до 45 лет.
- Курение.
- Исключение источника эмболии.
- Исключение гиперкоагуляционных состояний.
- Исключение аутоиммунных артериитов.
- Классическая ангиографическая картина:
  - поражение пальцевых артерий;
  - сегментарное поражение;
  - коллатерали в форме штопора.

- Классическая гистопатологическая картина:
  - воспалительный клеточный инфильтрат в зоне тромбоза;
  - интактная внутренняя эластическая мембрана;
  - вовлечение окружающих вен.

#### *Дифференциальный диагноз*

Следует проводить со следующими заболеваниями:

- Антифосфолипидный синдром.
- Атеросклероз.
- Сахарный диабет 1 и 2 типов.
- Отморожения.
- Гиганто-клеточный артериит.
- Подагра.
- Узелковый периартериит.
- Синдром Рейно.
- Склеродерма.
- СКВ.
- Болезнь Такаясу.
- Синдром верхней грудной апертуры.

#### *Другие диагностические приемы*

Тест Аллена (с пережатием лучевой артерии на адекватность коллатерального кровоснабжения кисти) позволяет выявить дистальное поражение и отличить от облитерирующего атеросклероза.

#### *Лечение*

Главным и единственным условием предотвращения прогрессирования болезни Бюргера является абсолютный отказ от курения. Даже 1–2 сигареты в день и даже использование заменителей никотина способны поддерживать активность заболевания (рисунок 3.8).



**Рисунок 3.8 — Язвы на кончиках пальцев и желтое окрашивание от курения**

За исключением отказа от курения, единый подход к терапии отсутствует. Была доказана эффективность внутривенного введения Вазапостана (синтетического простагландина E<sub>2</sub>) при лечении. Этот способ кажется наиболее многообещающим. Также А. В. Покровским была предложена болюсная терапия преднизолоном.

Использование тромболитической терапии является неоднозначным и её применение все еще считается экспериментальным. Недавно было предложено внутримышечное введение фактора роста эндотелия, которое показало свою эффективность [22].

Следующие лечебные мероприятия считаются важными в предотвращении осложнений:

- Использование ортопедической обуви.
- Раннее и активное лечение поражений конечностей для предотвращения инфекционных осложнений.
- Избегать переохлаждений.
- Избегать приема вазоконстрикторов.

#### *Хирургическое лечение*

Исходя из диффузного характера поражения и того факта, что поражаются сосуды мелкого калибра, хирургическая реваскуляризация в большинстве случаев невозможна.

Другие потенциально эффективные хирургические методы:

- пересадка большого сальника;
- симпатэктомия — шейная, поясничная или периаортальная;
- имплантация спинального стимулятора.

Неизбежным способом лечения у пациентов, продолжающих курить и резистентных к консервативному лечению, является ампутация по поводу незаживающих ишемических некрозов, гангрены или непереносимой боли.

#### *Медикаментозное лечение*

Обычно используются нестероидные и наркотические анальгетики для симптоматической терапии. При наличии инфекционных осложнений — пероральные антибиотики.

#### *Прогноз*

Потрясающие различия наблюдаются в прогнозе заболевания в зависимости от курения. Среди бросивших курить пациентов 94 % избежали ампутации. Эти данные резко контрастируют с 43 % шансами ампутации в течении 7–8 лет в группе продолжающих курить. Также у продолжающих курить нередки множественные ампутации. В то время как отказ от курения полностью избавляет от риска ампутации, жалобы на перемежающуюся хромоту и синдром Рейно могут сохраняться даже после отказа от курения.

### 3.5. ОСТРАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая артериальная недостаточность — это острое снижение объемного кровотока, приводящее к снижению или прекращению перфузии микроциркуляторного русла. Причины острой артериальной недостаточности делятся на центральные и периферические. К центральным причинам относят нарушение насосной функции сердца вплоть до кардиогенного шока.

Периферическими причинами являются тромбоз и эмболия. Острая артериальная недостаточность проявляется внезапно развившимися симптомами ишемии. Обычно клиническая картина острой артериальной недостаточности конечностей состоит из шести признаков:

- 1) боль;
- 2) бледность;
- 3) парестезия;
- 4) пойкилотермия;
- 5) отсутствие пульса;
- 6) паралич.

Трудно определить, тромбоз или эмболия стала причиной в каждом отдельном случае. Тем не менее, эмболия часто возникает на фоне кардиальной аритмии, а тромбоз развивается на фоне предшествующей хронической артериальной непроходимости с ослабленным пульсом на противоположной конечности.

*Тромбоз — это окклюзия поврежденного сосуда*

Основные патогенетические закономерности тромбообразования описаны триадой Вирхова:

1. Снижение скорости кровотока.
2. Повреждение сосудистой стенки.
3. Изменение реологических свойств крови.

Если исключить травму сосудов, то основной причиной тромбозов артерий является облитерирующий атеросклероз. Схематически патогенез выглядит следующим образом: атеросклеротическая бляшка в просвете артерии является дефектом интимы, запуская внешний механизм свертывания крови. К тому же бляшка стенозирует просвет сосуда, резко увеличивая сопротивление кровотоку и снижая объемный кровоток (в соответствии с законом Poiseuille). Когда скорость кровотока не сможет противостоять постоянно происходящему в области бляшки процессу адгезии тромбоцитов, произойдет тромбоз. Таким образом, тромбоз в большинстве случаев является исходом имевшейся ранее хронической артериальной недостаточности той или иной локализации. Поскольку в лечении острых нарушений кровообращения крайне важным является фактор времени, то имеет смысл предупреждать пациентов, страдающих хронической ишемией, о возможности развития подобных состояний и необходимости раннего обращения за помощью.

Окклюзия свежим тромбом делает возможным использование тромболитической терапии.

Больным с доказанным тромбозом терапия может проводиться локальным введением тромболитика через катетер при ангиографии. Данная процедура называется селективным тромболизом и позволяет избежать или существенно снизить количество осложнений, характерных для системного введения тромболитика. Также при ангиографии возможен достоверный контроль эффективности проведенного вмешательства или, в случае более локального процесса, выполнить чрескожную ангиопластику или стентирование.

В раннем послеоперационном периоде начинают введение гепарина.

Важно понимать, что при тромбозе причина находится в месте окклюзии. Таким образом, единственным эффективным способом предотвращения тромбоза является устранение гемодинамических условий для его возникновения, т.е. реконструктивная операция или рентгенэндоваскулярное вмешательство: стентирование или баллонная ангиопластика.

*Эмболия — это окклюзия неповрежденного сосуда.*

Эмболия возникает в большинстве случаев из левых отделов сердца с попаданием эмбола в артерии большого круга кровообращения.

Наиболее частой причиной эмболии являются:

- заболевание клапанов сердца (митральный стеноз);
- нарушения сердечного ритма (мерцание предсердий);
- трансмуральные рубцы после инфаркта миокарда.

Менее часто встречаются эмболии из-за аневризм аорты или артерий, и к редчайшим принадлежит так называемая парадоксальная эмболия, при которой тромбы, освободившиеся из венозного русла, попадают из-за дефекта перегородки предсердия в левое сердце и артериальное русло большого круга.

Чаще всего возникает эмболизация мозговых артерий — 60 % случаев, артерий нижних конечностей — 28 %, верхних конечностей — 6 % и висцеральных артерий — 6 %.

Для диагноза эмболии весьма важны данные анамнеза. Однако явный источник эмболии не всегда можно выявить, следовательно, больной не обязательно должен обладать признаками вышеприведенных заболеваний.

Поскольку до эмболии состояние периферического русла в большинстве случаев удовлетворительное, то внезапное прекращение кровотока вызывает более тяжелые и более быстро развивающиеся нарушения, чем при тромбозе, т. к. отсутствуют коллатерали. Таким образом, фактор времени имеет критическое значение.

Как правило, эмбол застревает в области бифуркаций артерий. Консервативные способы восстановления просвета сосуда (тромболизис) обычно неприемлемы, т. к. давность основного заболевания, приведшего к эмболии, обычно значительна. Таким образом, в большинстве случаев

единственным способом реваскуляризации является хирургическое вмешательство. Однако, исходя из того, что при эмболии окклюзированный сосуд, как правило, интактен, то реконструктивная операция не нужна и обычно выполняется непрямая эмболэктомия катетером Фогарти.

*Классификация острой ишемии конечностей по В. С. Савельеву (1987).*

*Ишемия напряжения:* отсутствие признаков ишемии в покое и появление при нагрузке:

*Ишемия 1-й степени.* Сохранены чувствительность и движения в пораженной конечности.

1А — онемение, похолодание, парестезии;

1Б — боли в дистальных отделах конечности.

*Ишемия 2-й степени:* характерны расстройства чувствительности, а также активных движений в конечности

2А — парез;

2Б — парезы.

*Ишемия 3-й степени* характеризуется начинающимися некробиотическими явлениями, что выражается в проявлении:

3А — субфасциального отека;

3Б — парциальной мышечной контрактуры и тотальной;

3В — тотальной мышечной контрактуры.

Значительное число эмболов происходит из сердца, а остальные имеют артериальное происхождение, из зоны аневризмы или изъязвленной бляшки.

Исходя из этой классификации, обычно принята следующая тактика: при 1-й стадии проводится консервативное лечение, направленное на улучшение кровообращения. При 2-й применяется активная хирургическая тактика и при развитии контрактуры выполняется первичная ампутация.

## ГЛАВА 4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ АРТЕРИЙ

### *Метод выбора*

Первым этапом в инструментальной диагностике поражений артерий является выполнение плетизмографии (запись кривой пульс-объем) и измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях для определения лодыжечно-плечевого индекса. Если ЛПИ меньше 0,95, то это говорит о высокой вероятности наличия перфузионных проблем в нижних конечностях. Этот неинвазивный тест позволяет получить информацию о состоянии артериального русла на разных уровнях (верхняя и нижняя трети бедра, голень). Трехфазная кривая является нормой, которая при наличии ишемии меняется в дву- или монофазную.

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) стало второй линией в диагностике. Данный метод обеспечивает достоверную информацию об анатомии и физиологии сосудов. Спектральное цветовое доплеровское ультразвуковое исследование позволяет идентифицировать сосуды, определить направление кровотока и обнаружить стеноз или окклюзию.

КТ ангиография (КТА) и магнито-резонансная ангиография (МРА) сравнимы по качеству визуализации и могут обеспечивать получение большинства информации, доступной при рентген-контрастной ангиографии (РКА). Если провести сравнительную оценку диагностической ценности КТА, МРА и цифровой субтракционной ангиографии по 10-балльной шкале, где 10 — максимальная точность, то МРА получит 7,7, КТА — 8,0 и РКА — 8,2.

КТА обеспечивает высокую диагностическую ценность и позволяет быстро получить изображение всего русла. Позволяет визуализировать кальцинаты в стенке артерий, стенты, места застоя крови и её проведение возможно при нестабильном состоянии пациента. МРА обеспечивает большинство информации, доступной при катетерной РКА, но с меньшим риском. МРА обычно используется у молодых пациентов и у пациентов с аллергией на контраст или с почечной недостаточностью. Выполнение МРА невозможно при наличии у пациента кардиостимулятора или других имплантов. МРА неэффективна у нестабильных или неконтактных пациентов. Говоря в общем, методом выбора для планируемых эндоваскулярных вмешательств по поводу аневризм аорты и артерий нижних конечностей является КТА.

РКА является наиболее достоверным методом определения анатомии сосудов и степени их поражения, но показана только в случае, когда вопрос о необходимости хирургического вмешательства уже решен. Во время этого исследования обычно используется изоосмолярный, неионизированный йодсодержащий контрастный агент.

РКА аорты и периферического артериального русла может быть выполнена при помощи CO<sub>2</sub>. CO<sub>2</sub> является единственным научно доказанным веществом, применение которого возможно при наличии аллергии на йод-содержащий контраст или при почечной недостаточности. Почти в 100 % случаев удовлетворительная визуализация артериального русла может быть получена при использовании либо только CO<sub>2</sub>, либо в сочетании его с незначительными количествами йод-содержащего контрастного агента. Низкая плотность CO<sub>2</sub> обеспечивает лучшее заполнение коллатералей, чем при использовании традиционного контраста.

### ***Рентген-контрастная ангиография аорто-подвздошного сегмента с контрастированием CO<sub>2</sub>***

Артериальный доступ выполняется через общую бедренную артерию на противоположной поражению стороне. Катетер проводится через бифуркацию аорты в контралатеральную общую подвздошную артерию и выполняется серия ангиограмм в прямой и косой проекциях с введением 20–30 см<sup>3</sup> CO<sub>2</sub>. Затем катетер продвигается дистальнее для контрастирования периферического русла.

При плохой визуализации артерий голени показано введение нитроглицерина, что улучшает заполнение периферических сосудов. При продолжающихся проблемах с визуализацией в подколенную артерию вводится микрокатетер для дополнительной инъекции CO<sub>2</sub>.

Применение CO<sub>2</sub> возможно при большинстве интервенций на аорте и артериях нижних конечностей у пациентов с аллергией на йод или почечной недостаточностью. К преимуществам этого вида контрастирования относится неаллергенность, нетоксичность для почек, возможность введения неограниченных объемов газа и его низкая плотность, позволяющая его введение в катетер без извлечения проводника.

РКА является ведущим методом диагностики и лечения поражений аорты и периферических артерий. К ее недостаткам можно отнести радиоактивное излучение и использование йод-содержащих рентген-контрастных агентов.

### ***Пределы возможностей различных методов инструментальной диагностики***

УЗДС является ценным методом исследования. Оно недорого и широко распространено, однако не позволяет получить детальную информацию о длине и степени поражения, что является крайне важным в планировании хирургического или эндоваскулярного вмешательства. Хотя получение такой информации возможно, но требует времени и усилий (одно такое исследование может длиться более 2 часов). Особенно это касается сосудов, расположенных выше паховой связки. Также точность данных УЗДС весьма зависит от квалификации врача, выполняющего это исследование.

РКА остается наиболее точным и информативным методом, является «золотым стандартом» диагностики, но при этом является инвазивным ме-

тодом исследования. Инвазивность исследования обуславливает возможность развития ряда осложнений, таких как гематома в месте пункции, последствия воздействия рентгеновского излучения, расслоения или разрыва артерии в месте пункции, а введение контрастного агента может вызывать поражение почек (что представляет большую угрозу в силу того, что, как правило, атеросклеротическое поражение периферических магистральных артерий сочетается с поражением почек и почечных сосудов). Поэтому РКА используется только в рамках предоперационной подготовки.

МРА является быстро развивающимся и многообещающим методом исследования, способным в будущем заменить диагностическую ангиографию. Это исследование не требует использования ионизирующего излучения, а применяемый контрастный агент относительно не нефротоксичен. В настоящее время этому методу присущи такие недостатки, как высокая цена, малая доступность, низкое разрешение сосудов малого калибра, возможная гипердиагностика степени стеноза и невозможность выполнения исследования при наличии имплантированных кардиостимуляторов и других устройств.

### **МАГНИТОРЕЗОНАНСНАЯ АНГИОГРАФИЯ (МРА)**

МРА считается безопасной и неинвазивной альтернативой рентгенконтрастной ангиографии. Посредством МРА возможна диагностика стенозов, расширений (аневризм) сосудов, а также полное отсутствие кровотока, в том числе в сравнении с другими бассейнами.

Ранние исследования сообщали об неоднозначных результатах использования 2D или 3D потоковой МРА. Эти методы были основаны на обнаружении изменений кровотока для выполнения ангиографических изображений. На качество изображения оказывали влияние движения пациента (прежде всего из-за длительности исследования, которое могло превышать 1 час). Другими причинами неудовлетворительного качества изображения являлись турбулентность, пульсация артерий, сатурация и низкое соотношение «сигнал-шум». Однако потоковая МРА все ещё считается лучшим методом исследования артерий голени, чем контрастная МРА, т. к. МРА зависит от кровотока в непосредственной близости от исследуемой области.

Методом выбора стала контрастная 3D МРА. Эта методика основана на контрастном усилении изображения сосудистого русла для получения изображений, сопоставимых по качеству с РКА. Современные технологии используют болюсное введение контраста с получением последовательных серий снимков по мере продвижения контраста по артериям. Используются множественные перекрывающиеся друг друга изображения, которые получают в различных плоскостях (обычно 3-х). Также используется компьютерная обработка изображения для подавления помех и повышения четкости изображения.

Использование болюсного введения контраста делает возможным создание различных протоколов с подбором дозы контраста и скорости его введения для различных анатомических областей, толщины срезов и плоскости изображения в зависимости от цели исследования, состояния пациента и имеющегося оборудования.

Болюсная МРА (рисунок 4.1) стремительно развивается по многим причинам, таким как технологический прогресс, в результате которого оборудование получает широкое распространение, а также расширение технических возможностей метода. Эти изменения, наряду с растущей информированностью врачей о возможностях и сферах применения нового метода, постепенно приводят к замещению традиционной РКА болюсной МРА.



**Рисунок 4.1 — Болюсная МРА артерий голени**

Существует множество публикаций, посвященных МРА-исследованию бедренно-подколенного сегмента. В настоящее время чувствительность метода в диагностике сегментарных артериальных поражений составляет более 85 %, а специфичность превышает 92 %.

## **УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ**

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) означает совместное использование черно-белого статического отображения (В-режим) (рисунок 4.2) и цветового Допплеровского окрашивания потоков жидкости, что позволяет диагностировать стенозы или окклюзии [23].

Черное-белое ультразвуковое изображение показывает анатомию сканируемой области, обычно в поперечном или продольном сечении. Допплеровское цветовое картирование окрашивает поток жидкости в просвете в зависимости от его направления и скорости.



Рисунок 4.2 — В-режим. Оценка анатомической структуры

Допплеровское картирование основано на обработке отраженного сигнала. При помощи анализатора изменений спектра Fourier происходит разбивка ультразвуковых сигналов на компоненты и отражение их как функции времени на шкале скорости (в формате реального времени). Скорость кровотока и изменение длины отраженного сигнала напрямую связаны математически. Таким образом, ускорение движения эритроцитов и увеличение количества клеток в направлении к ультразвуковому датчику приведет к отображению повышенной скорости на экране в виде увеличенной яркости цвета. К тому же, данные дополнительно отображаются в виде волн. Различные кровеносные сосуды обладают уникальными характеристиками кровотока и могут быть распознаны при Допплеровском исследовании на основании характерных волновых картин. Выделяют два основных типа волн: сосудов высокого и низкого сопротивления. Тип волны определяется типом сосуда и его эластичностью (compliance). Волна также может быть моно-, дву- или трехфазной. Трехфазные волны в основном встречаются в нижних конечностях.

Существенные поражения артерий могут быть обнаружены при помощи только черно-белого статического изображения по утолщению стенки или сегментарному сужению просвета (что обычно характерно для атеросклеротической бляшки или пристеночного тромба). Также этим режимом можно обнаружить аневризмы и отслоения интимы.

Поражения периферических артерий часто диагностируются при УЗ исследовании по изменению характеристик кровотока при спектральном Допплеровском картировании. Проксимальное стеноза кровотоков не изменен. В месте стеноза скорость кровотока возрастает пропорционально степени стеноза (уравнение Poiseuille). Диастолический компонент волны

зависит от состояния артерии дистальнее стеноза и степени сужения. Эта фаза может быть существенно снижена или отсутствовать вовсе. Систолическая скорость дистальнее стеноза такая же или ниже, чем до него.

Пиковая систолическая скорость меньше страдает от дистальной вазодилатации, чем диастолическая (на которую также влияет коллатеральное русло, развившееся в результате хронической ишемии). Таким образом, пиковая систолическая скорость является предпочтительным параметром при УЗДС в месте предполагаемого стеноза. Сужение сосуда также может приводить к изменению формы волны с трехфазной до дву- или монофазной.

Отсутствие сигнала может говорить об окклюзии, кальцинозе артерий или технической ошибке. Тромбоз обычно диагностируется по наличию эхогенных масс в просвете сосуда. Наличие обширного коллатерального русла говорит о наличии значительного стеноза или дистальной окклюзии.

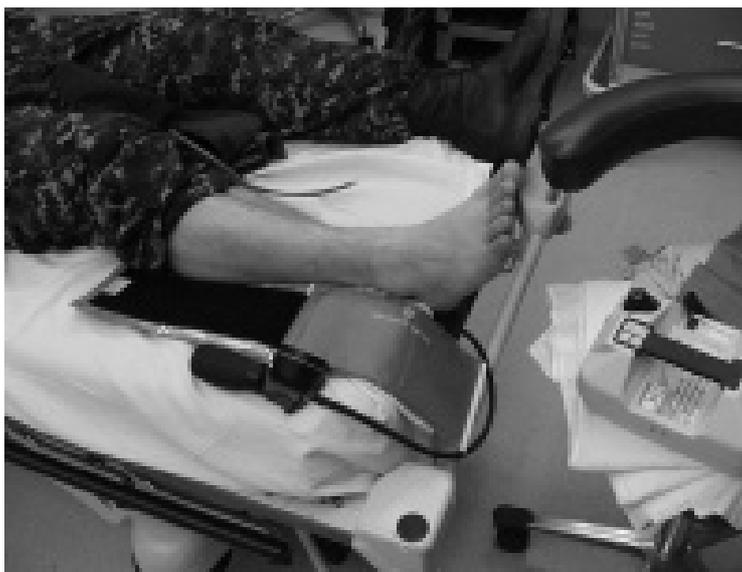
Применительно к сосудам нижних конечностей следует отметить, что УЗДС позволяет получить достоверную информацию об общей и поверхностной бедренных и подколенной артериях, тогда как при исследовании глубокой артерии бедра и артерий голени возможности метода обычно более ограничены. По литературным данным, в диагностике поражений бедренно-подколенного сегмента чувствительность составляет более 85 %, а специфичность превышает 92 %, т. е. сопоставима с МРА.

#### *Лодыжечно-плечевой индекс*

ЛПИ является эффективным способом объективного обнаружения поражения артерий нижних конечностей [24]. Этот простой, информативный и дешевый метод исследования может быть использован для диагностики окклюдированных поражений артерий нижних конечностей уже на этапе поликлинической помощи, а также для обнаружения поражения артерий нижних конечностей при травме (рисунок 4.3, 4.4).



**Рисунок 4.3 — Определение сегментарного давления на плечевой артерии**



**Рисунок 4.4 — Определение давления на голени**

Значения ЛПИ менее 0,9 являются достоверными признаками присутствия стеноза более 50 %[24]. Применительно к травме было доказано, что ЛПИ менее 0,9 с чувствительностью более 87 % и специфичностью более 97 % является показателем повреждения артерий нижней конечности.

#### ***Показания к определению ЛПИ***

ЛПИ может быть полезным в следующих ситуациях:

- В условиях поликлиники или неспециализированного стационара определение ЛПИ для подтверждения диагноза «облитерирующий атеросклероз» у пациента с жалобами и у бессимптомного пациента с факторами риска.
- В условиях травматологического отделения ЛПИ может быть полезным у пациентов с повышенным риском повреждения сосудов: ЛПИ менее 0,9 диктует необходимость дальнейшей визуализации сосудистого русла у стабильных пациентов (ангиография) или ревизии у нестабильных. ЛПИ более 0,9 делает повреждение артерий маловероятным и такие пациенты могут быть дообследованы в плановом порядке.

#### ***Противопоказания к определению ЛПИ***

Пациенты, которые не способны лежать на спине и пациенты, у которых сжатие конечности манжетой сфигмоманометра может ухудшить степень повреждения.

#### ***Интерпретация данных:***

- 0,0–0,4 — критическая ишемия с болями в покое и гангрена;
- 0,41–0,9 поражение артерий нижних конечностей, достаточное для развития перемежающейся хромоты;
- 0,9–1,3 – норма;
- более 1,3 — несжимаемые кальцинированные сосуды.

Пациенты с ЛПИ менее 0,9 подвергаются повышенному риску развития сердечно-сосудистых катастроф, таких как инфаркт, инсульт и внезапная смерть и должны быть направлены в кардиологический центр для дообследования. Дообследование может включать КТА, МРТ или РКА.

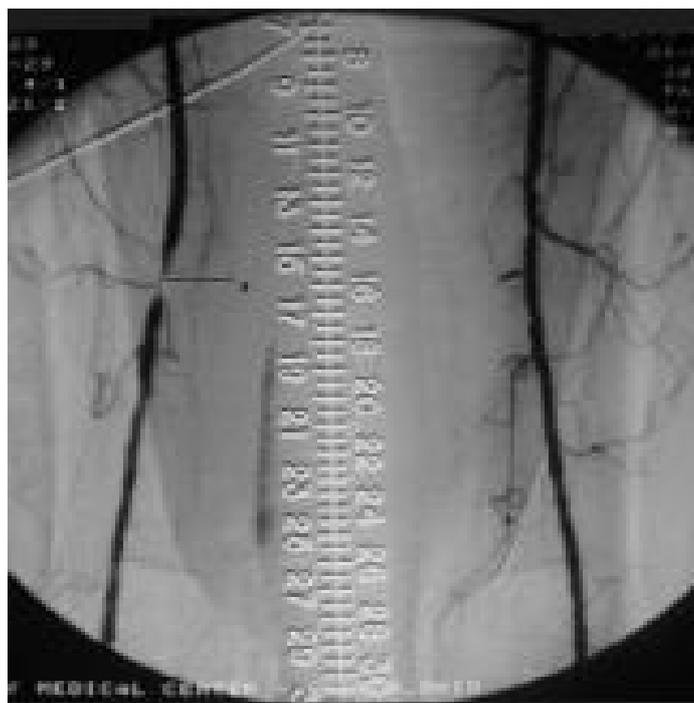
ЛПИ 0,92–0,99 считается пограничным. Пациент может не иметь жалоб в покое, но они проявляются при физической нагрузке. Нагрузочный тест может помочь в выявлении патологии у пациентов с пограничными значениями ЛПИ.

Неправильно проведенное исследование может дать ложные результаты и привести к ошибочным тактическим решениям. Ложно-негативные данные при измерении ЛПИ могут быть получены у пациентов с некомпенсируемыми артериями — так тотально кальцинированные артерии ног могут искусственно завышать значения ЛПИ.

Перемежающаяся хромота является специфичным, но не чувствительным критерием определения поражения периферических артерий. Одно из исследований обнаружило, что до 90 % пациентов с ЛПИ ниже 0,9 не жалуются на перемежающуюся хромоту [25].

## **РЕНТГЕН-КОНТРАСТНАЯ АНГИОГРАФИЯ**

Окклюзирующие поражения периферических артерий бывают двух типов: острая и хроническая ишемия. РКА (или цифровая субтракционная ангиография) является наиболее точным методом исследования, позволяющим определять пораженный участок по наличию стеноза, расширения, окклюзии, изъязвления бляшки или присутствию тромба (обычно по различиям в дефектах наполнения) (рисунок 4.5).



**Рисунок 4.5 — Окклюзия правой поверхностной бедренной артерии**

### ***Острая ишемия***

Обычно острая ишемия является следствием тромбоза или эмболии. Как правило, пациент жалуется на острое начало заболевания, особенно резкую боль. Ангиографическими признаками является обрыв контраста при полном отсутствии или при незначительных коллатералях.

### ***Хроническая ишемия***

Хроническая ишемия проявляется у 80 % пациентов с поражением артерий нижних конечностей. Стенозирующий процесс проявляется по-разному, в зависимости от уровня поражения или клинической формы заболевания.

## **ТОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ**

Облитерирующий атеросклероз является наиболее распространенной причиной поражения артериального дерева человека. Патогенетические механизмы, приводящие к поражению периферических сосудов, аналогичны развитию атеросклероза коронарных артерий. Факторы риска также сходны и включают семейный анамнез, курение, диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию, пожилой возраст, гиподинамию и др.

Чрескожная васкуляризация посредством чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) является наименее инвазивной процедурой в лечении окклюзирующих поражений периферических артерий и впервые была описана в работах пионеров рентгенэндоваскулярной хирургии Dotter и Gruntzig в 1964 году. За последние 30 лет эта методика получила существенное развитие и в настоящее время является методом выбора артериальных окклюзий. В этой главе описываются способы диагностической визуализации окклюзирующих поражений периферических артерий.

## **ПОРАЖЕНИЯ АОРТО-ПОДВЗДОШНО-БЕДРЕННОГО СЕГМЕНТА**

Для диагностики данных поражений используются неинвазивные и инвазивные методики. К неинвазивным относят ультразвуковое дуплексное сканирование с определением ЛПИ и магниторезонансную ангиографию.

### ***Магниторезонансная ангиография***

Неинвазивный метод, исключаящий риск, связанный с внутрисосудистой катетеризацией или введением контраста.

### ***Рентгенконтрастная ангиография***

Инвазивный метод с применением контраста (рисунок 4.6). Применяется в случае, когда остальные методики неэффективны или планируется эндоваскулярное вмешательство.

Хотя цифровая субтракционная ангиография считается «золотым стандартом», ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) показало хорошую точность в диагностике поражений бедренно-подколенного сегмента.



**Рисунок 4.6 — Рентгенконтрастная ангиография аорто-подвздошного сегмента**

Khan et al предложили считать пиковую систолическую скорость кровотока 2 м/с и соотношение скоростей до и после стеноза в 2 раза критерием различия между стенозами  $< 70\%$  и  $\geq 70\%$  в бедренно-подколенном сегменте [26].

### **СТЕНОЗ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ**

Атеросклеротическое поражение хотя бы одной почечной артерии со стенозом более 50 % встречается у 30 % пациентов, страдающих ИБС, 38 % пациентов с аневризмой абдоминального отдела аорты и у 39 % пациентов с поражением аорто-подвздошного сегмента. Приблизительно в 1/3 случаев поражение является двусторонним. Около 11 % стенозов более чем в 60% случаев приводят к полной окклюзии в течение 2 лет [27, 28]. В прошлом для диагностики двустороннего поражения почечных артерий использовалась ренография с каптоприлом. Двусторонний стеноз почечных артерий может быть заподозрен на основании клинических данных, таких как пожилой возраст, женский пол, наличие атеросклероза в других артериальных бассейнах, недавний дебют артериальной гипертензии, курение, систолический шум в брюшной полости, подъем уровня креатинина крови и гиперхолестеринемия. МРА является эффективным методом неинвазивной диагностики стеноза почечных артерий.

Рентгенконтрастная ангиография брюшной аорты может быть выполнена во время коронарной ангиографии у пациентов с высокой вероятностью поражения почечных сосудов.

## **ПОРАЖЕНИЕ ПОДКЛЮЧИЧНЫХ, КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ И ПЛЕЧЕГОЛОВНОГО СТВОЛА**

### ***Подключичные артерии и плечеголовной ствол***

Пациенты с атеросклеротическим поражением верхних конечностей могут испытывать симптомы ишемии, но это происходит реже, чем в случае поражения аорто-подвздошного сегмента. Большинство пациентов с поражением подключичных артерий и плечеголовного ствола бессимптомны. Обычно это случайные находки при измерении артериального давления на двух руках, во время ангиографии или при неинвазивном исследовании.

### ***Сонные артерии***

Диагностика атеросклеротического поражения сонных артерий только на основании физикальных данных неточна. Топический диагноз может быть подтвержден как неинвазивными, так и инвазивными методами. Некоторые авторы настаивают на использовании УЗДС или транскраниального доплеровского исследования в качестве первоочередной диагностики; такой подход демонстрирует диагностическую точность в 90 % случаев. МРА также используется для неинвазивной визуализации сонных, вертебробазилярных и крупных внутримозговых сосудов, однако является менее детализированным, чем рентгенконтрастные способы. Почти 100 % специфичность может быть достигнута при использовании МРА в сочетании с УЗДС.

## **ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИЙ. ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИЯ**

### **5.1. ОСНОВЫ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ**

#### *Доступы и контроль*

Как известно, «сжатый» объем крови невелик (основная масса ОЦК представлена «несжатым» объемом и находится в венозном русле) и любая сколько-нибудь значимая кровопотеря из артерий приводит к выраженным нарушениям гемодинамики. Поэтому главным условием успеха любых вмешательств на магистральных сосудах является минимизация кровопотери. Непреложным принципом сосудистых хирургических вмешательств является первоочередное достижение проксимального контроля, то есть притока. Практически это достигается выделением сосуда выше места предполагаемой реконструкции и наложением держалки или турникета. Для этих целей необходимо использовать максимально большой по ширине материал, чтобы снизить удельное давление на сосуд и тем самым исключить возможность прорезывания артерии. С этой же целью в конце операции держалки обычно перерезают, а не вытаскивают из-под сосуда. Подобный маневр позволяет в случае преждевременного вскрытия просвета сосуда при дальнейшем выделении путем натяжения держалки перекрыть кровоток и предотвратить кровопотерю и обеспечить хороший обзор операционного поля.

Адекватный доступ и контроль притока и оттока крови является одним из важнейших этапов выполнения любой сосудистой операции. Он выполняется до проведения системной антикоагуляции для упрощения выделения и мобилизации оперируемых сосудов и минимизации кровопотери. Также обязательным является детальное знание анатомии сосудов и топографии основных коллатералей, поскольку вмешательства в большинстве случаев осуществляются по поводу окклюдизирующих поражений и такая роскошь, как выделение сосудов по пальпируемому пульсу часто недоступна оперирующему хирургу. Тем не менее, в такой ситуации возможно пальпаторное определение тромбированного или окклюдированного сосуда как плотного валика, перекатывающегося под пальцами в окружающих тканях.

Крупные сосуды, как правило, заключены в различимые фасциальные футляры и оболочки (признак Пирогова), что является весьма важным в идентификации выделяемых структур, а наличие видимой сети *vasa vasorum* позволяет отличить артерию от прилежащей вены. Более мелкие сосуды на уровне дистальных отделов конечностей могут существенно спазмироваться при выделении. Это проявление в сочетании с отсутствием пульсации может составлять существенную трудность в дифференциации артерии и вены. Полезным может быть наблюдение за направлением заполнения кровью сосуда после кратковременного пережатия.

Выраженный воспалительный перипроцесс может сопутствовать окклюзирующим поражениям артерий и вен. В такой ситуации стандартная практика отделять более рыхлые внешние оболочки и держаться при диссекции ближе к артерии может оказаться особенно ценной. Артерии обычно выделяются от места их наиболее поверхностного расположения и, поскольку они редко отдают крупные ветви в таких местах, передняя поверхность сосуда обычно наиболее подходит для начала диссекции. Затем артерию обнажают от окутывающей адвентиции и тканей и берут на эластическую держалку. При тракции за нее продолжают выделение, накладывая дополнительные турникеты по мере продвижения и, в обязательном порядке, около крупных ветвей. Процесс продолжается до достижения требуемой экспозиции артерии. Мелкие ветви могут быть связаны с крупными коллатеральными сетями, поэтому их следует мобилизовывать перед отсечением посредством наложения временных лигатур (турникетов) или сосудистых зажимов типа «бульдог». Даже при проведении небольших по объему вмешательств принципиально достижение контроля притока на самом раннем этапе. Это позволяет избежать кровопотери при возможных повреждениях при дальнейшем выделении.

## **ГЕМОСТАЗ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ**

Эти понятия являются основами сосудистой хирургии. Только самые элементарные сосудистые процедуры могут быть предприняты без необходимости временной остановки кровотока.

### ***Гемостаз***

Гемостаз, происходящий самопроизвольно вследствие спазма и тромбов в мелких сосудах и наложения зажимов и лигирования крупных артерий, является составной частью практически любого сосудистого вмешательства. Когда же возникает необходимость во вскрытии просвета артерий, то это возможно только после временной или окончательной остановки кровотока. Последняя требует применения специальных сосудистых зажимов.

### ***Антикоагулянтная терапия***

При перевязке или пересечении крупного сосуда формирование тромба во всех его отделах происходит не одинаково. Тромбоз обычно начинается в слепом участке сосуда, продвигаясь дистально по мере прекращения кровотока по коллатералям. В большинстве сосудистых вмешательств сосуды не пересекаются, а предварительно мобилизуются, заменяются или шунтируются; к тому же для уверенности в возобновлении кровотока после его запуска хирург должен либо предотвратить формирование тромба во время остановки кровотока, либо удалить сформировавшийся тромб непосредственно перед завершением линии шва.

Если вмешательство относительно небольшое по объему, то сформировавшийся тромб может быть удален при помощи катетера Фогарти. Хотя подобная практика при определенных обстоятельствах иногда может быть

использована, она сопряжена с риском неудачного исхода операции, которого можно избежать при помощи гепаринопрофилактики.

Спонтанное тромбообразование может быть замедлено при помощи антиагрегантов и препаратов кумаринового ряда, снижающих содержание II, VII, IX и X факторов свертывания крови, однако их использование неоправданно при больших артериальных реконструкциях. С другой стороны, гепарин в достаточной дозе способен предотвращать свертывание при нормальной температуре тела и рН. Действие гепарина — это многофакторный процесс, включающий снижение адгезии тромбоцитов, негативного заряда на поверхности эндотелия (Z-потенциал) и подавление начальных фаз тромбообразования посредством угнетения IX и X факторов. Считается, что его основное действие заключается в объединении с кофактором крови и формированием антитромбина III, подавляющего конверсию фибриногена в фибрин. Удовлетворительный уровень антикоагуляции может быть немедленно достигнут посредством внутривенного введения гепарина в дозе 1 мг/кг массы тела; эффект длится 3–4 часа. При длительных реконструкциях возможно повторное введение половины этой дозы каждые 60–90 минут. При длительном интраоперационном контакте с чужеродными поверхностями (аппарат искусственного кровообращения) необходимы большие дозы гепарина (до 300 ЕД/кг массы тела). Поддержание крови в таком состоянии имеет свои недостатки — возможны обильные кровотечения из краев раны, которые обычно обладают гемостатическими свойствами, и угроза развития спонтанного кровотечения в любом месте организма. К счастью, эти осложнения развиваются довольно редко. Хотя наибольший риск тромбообразования существует в дистальном от места выключения отрезке, создание региональной гепаринизации технически невозможно. При обширной раневой поверхности или массивных диффузных кровотечениях перед ушиванием раны действие гепарина может быть нейтрализовано путем использования эквивалентной дозы протамина сульфата, т. е. миллиграмм протамина на миллиграмм введенного гепарина, что обеспечивает распад гепарина. Важно помнить, что протамин может вызвать гипотензию при слишком быстром введении, и создать эффект, обратный ожидаемому, а именно несвертываемость крови при передозировке. Руководствуясь этим соображением, протамин обычно вводится в два приема. Однако в большинстве случаев необходимость в использовании протамина отсутствует.

### ***Артериотомия и ее ушивание***

Артериотомия путем латерального разреза технически лишь слегка сложнее простой перевязки. Этот доступ используется для установки катетеров, канюль при искусственном кровообращении или для удаления тромбов, эмболов и атероматозных масс. Внимания заслуживают два аспекта этой манипуляции — направление разреза и способ его ушивания.

Закрытие артериотомического отверстия либо в продольной, либо в поперечной плоскостях обычно приводит к некоторому уменьшению площади поперечного сечения. При нормальных гемодинамических условиях для создания существенного градиента давления критическим является уменьшение просвета более чем на 50 %. Однако и при меньших степенях стеноза возможно развитие турбулентности, особенно в мелких артериях. К тому же в ближайшем послеоперационном периоде имеется тенденция к гиперкоагуляции, что, в сочетании с повреждением интимы и присутствием шовного материала в просвете сосуда может привести к тромбозу. Исходя из этого, необходимо минимизировать сужение просвета.

Продольный разрез обеспечивает хороший доступ и легко может быть расширен. Ушивание продольного разреза в небольших по диаметру артериях более вероятно приведет к сужению на большем протяжении, увеличив тем самым вероятность стенозирования и турбулентности, могущих привести к тромбированию, чем при поперечном разрезе (рисунок 5.1).



**Рисунок 5.1 — Ушивание продольной артериотомии**

Исходя из этих соображений, для мелких артерий и вен больше подходит поперечный разрез. Ушивание в таких условиях часто требует применения узловых швов, тогда как при других обстоятельствах более предпочтителен непрерывный шов. При необходимости продольного разреза сужение артерии может быть предотвращено применением заплаты либо из аутокани (рисунок 5.2), либо из синтетического материала.

#### ***Сосудистый шов***

Независимо от способа ушивания, всегда необходимо соблюдать два правила: (1) избыток адвентиции должен быть иссечен для предотвращения вовлечения его в линию шва и формирования тромба, и (2) шов должен захватывать все слои сосуда с повышенным вниманием к интимае.



**Рисунок 5.2. — Пластика аутовенозной заплатой**

Отдельные узловые швы все еще популярны в сосудах малого калибра. Наиболее распространенным является обычный обвивной шов с шагом 1 мм. Матрачный или П-образный шов с выворачиванием интимы для формирования безшовной внутренней поверхности утратил свою былую популярность, в основном из-за того, что теоретические преимущества не подтвердились при больших артериальных реконструкциях, а при применении этого шва формировалась большая степень сужения. Сейчас этот шов в основном применяется для формирования венозных анастомозов, где низкая скорость кровотока способствует тромбообразованию.

Определенная степень эверсии может быть достигнута при выполнении более простого обвивного шва путем наложения начальных П-образных стежков (способ Кунлина (Kunlin)). Направление прокола должно быть изнутри кнаружи для исключения возможности отслоения интимы. Это особенно важно при сшивании пораженных атеросклерозом артерий, когда весьма высока вероятность отслоения кальцинированных атеросклеротических бляшек с формированием клапана, который впоследствии может отслоиться и перекрыть просвет. Сосудистый шов должен выполняться при постоянной тракции нити для исключения расслабления предыдущих стежков, что может привести к кровотечению из проколов. Следует помнить, что большинство случаев кровотечений по линии анастомоза может быть остановлено при помощи пальцевого прижатия, терпения и, иногда, отдельных адвентициальных швов тонкой нитью. При необходимости более обстоятельной герметизации необходимо выключить кровоток сосудистыми зажимами, так как при неаккуратном ушивании кровотечение может только усилиться. Особое внимание должно уделяться соединению углов анастомоза для предотвращения вовлечения в шов противо-

положных стенок анастомоза. Наложение таких швов под контролем зрения за внутренней поверхностью помогает избежать этой ошибки. Другим способом избежать этой ошибки является наложение швов от краев к центру с применением отдельного прошивания структур в сложных местах.

### ***Способы пересечения сосудов***

Окончательное прекращение кровотока в крупном сосуде может быть достигнуто несколькими способами. Небольшие артерии и вены могут быть разделены между двумя зажимами перед лигированием или, что предпочтительнее, двойным лигированием. Обычно используется подведение лигатуры при помощи зажима.

При пересечении более крупных артерий существует опасность, что пульсирующий кровоток как в центральном конце артерии, так и ретроградный в периферическом может привести к ослаблению лигатуры. В связи с этим рекомендуется двойное лигирование обоих концов, причем центральный желателен перевязывать с прошиванием.

Другой альтернативой, применяемой для крупных сосудов, является разделение между сосудистыми зажимами с последующим ушиванием просвета непрерывным швом.

Если остановка кровотока является единственной целью вмешательства, то вполне допустима перевязка «на протяжении». Более того, в случае короткой культи могут возникнуть сложности с наложением сосудистых зажимов и в такой ситуации это оптимальное решение. Типичной техникой является наложение двух широких лигатур, остановка кровотока и, затем, наложение третьей лигатуры между ними для разрушения интимы и формирования протяженной тромботической окклюзии выбранного сегмента. Эти предосторожности предпринимаются для предупреждения возможной реканализации. Наиболее показательной клинической ситуацией для применения такого маневра является перевязка Боталлова протока.

## **СОСУДИСТЫЕ АНАСТОМОЗЫ**

### ***Анастомоз «конец-в-конец»***

Формирование анастомоза обычно начинается с двух «угловых» швов, расположенных напротив друг друга. Хотя возможно применение обычных узловых швов, рекомендуется использование горизонтальных матрацных, так как они позволяют выполнить легкое выворачивание линии шва и сближение интимы с интимой. Затем сшивается передняя часть анастомоза во встречном направлении с завязыванием в центре. После этого при помощи сосудистых зажимов сосуд ротируется на 180°, чтобы задняя стенка оказалась впереди. Сшивается эта часть анастомоза. Если сосуд недостаточно мобилизован для свободного вращения, то возможно начать наложение анастомоза со сшивания задней части через просвет сосуда. Также можно положить угловые швы не латерально, а спереди и сзади, что позволяет сшивать анастомоз, лишь слегка ротируя сосуд (рисунок 5.3).



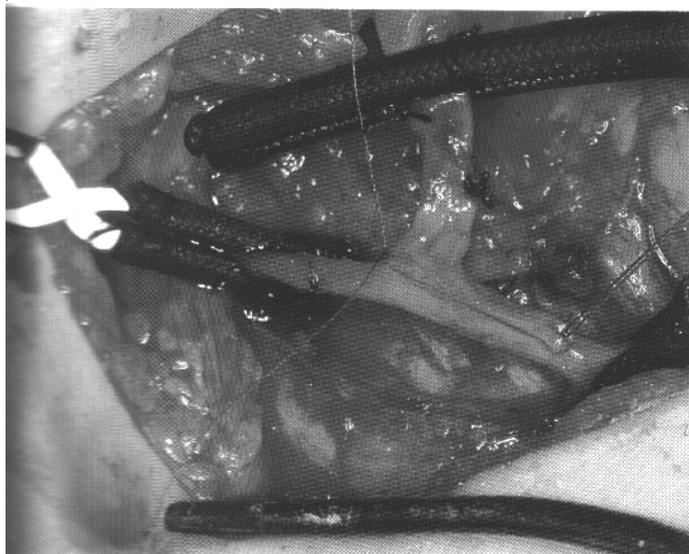
**Рисунок 5.3 — Анастомоз «конец протеза в конец артерии»**

Если соединяются сосуды мелкого калибра, то возможно формирование концевых срезов под углом  $45^\circ$ . Этот маневр позволяет существенно увеличить длину анастомоза и избежать возможного стенозирования в месте шва.

Применение непрерывного шва для формирования анастомозов «конец-в-конец» способно создать эффект киста, который может сузить просвет. Для того, чтобы этого избежать, при сшивании мелких сосудов можно использовать узловые швы.

#### ***Анастомоз «конец-в-бок»***

Этот вид анастомоза является одним из наиболее популярных при шунтировании артерий или создании портокавальных анастомозов. На боковой поверхности «принимающего» сосуда выполняется эллипсоидный или продольный разрез, и приточный сосуд затем пришивается под острым углом для минимизации турбулентности (рисунок 5.4). Хотя оптимальный угол зависит от скорости кровотока, для артериальных анастомозов, как правило, он не должен быть более  $30-45^\circ$ .



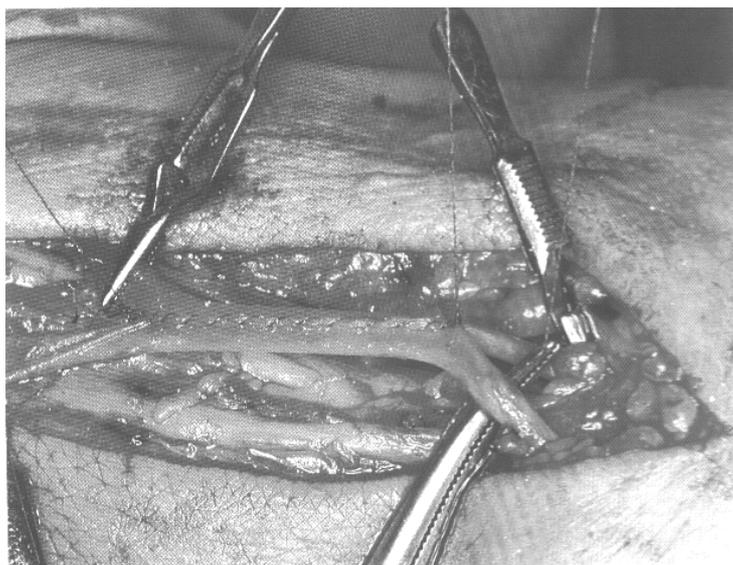
**Рисунок 5.4. — Анастомоз «конец вены в бок артерии»**

Несмотря на то, что в большинстве случаев достаточно продольного бокового разреза, при соединении сосудов малого диаметра более оптимален эллиптический разрез, т. к. он позволяет увеличить диаметр анастомоза. В дополнение к геометрической адекватности, соединение должно быть сформировано с достаточным натяжением, чтобы, с одной стороны, не допустить избытка длины, а, с другой стороны, избежать излишнего напряжения. Как и в предыдущем варианте, сшивание начинается с углов анастомоза.

С определенными вариациями в зависимости от соединяемых тканей, этот анастомоз одинаково подходит для сшивания протеза с артерией, артерии с артерией, вены с артерией и вены с веной.

#### ***Анастомоз «бок-в-бок»***

Этот вид анастомоза используется в сосудистой хирургии редко. Наиболее типичными ситуациями для его применения является создание порто-кавального или артерио-венозного соустья. Обычно анастомоз накладывается при помощи бокового отжатия, затем делаются на одном уровне продольные разрезы, которые соединяются непрерывным швом, начиная с задней стенки (рисунок 5.5).



**Рисунок 5.5 — Анастомоз «бок вены в бок артерии»**

Задняя стенка анастомоза обычно шьется из просвета, что вызвано ограниченным пространством и недостаточной мобильностью соединяемых сосудов. Для венозных анастомозов является критическим выворачивание интимы с тем, чтобы в просвете был минимум шовного материала. В идеале этот анастомоз должен выполняться матрацными швами, но это практически невозможно из-за ограниченного доступа.

## 5.2. СОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ

Несмотря на тот факт, что первая операция по поводу артериальной аневризмы была проведена Matas в 1888 году, а первый сосудистый анастомоз был произведен Murphy в 1897, настоящее рождение сосудистой хирургии произошло 50 годами позднее с использованием первого артериального протеза. Множество потенциальных сосудистых протезов было испытано и отвергнуто в последующие полвека.

В первые годы развития технологии изготовления сосудистых протезов были сформулированы характеристики идеального протеза [29]. Идеальный протез должен быть постоянно доступен во всем ассортименте размеров и длин и подходить для использования в любом участке тела. Он должен выдерживать долговременную имплантацию в организм и не обладать токсическими или аллергическими побочными эффектами. Функциональные свойства идеального протеза должны включать эластичность, адаптивность, гибкость, легкость прошивания, исключать разволокнение линии отреза протеза и складывание в месте изгиба. Поверхность просвета должна быть гладкой, атравматичной для форменных элементов крови, резистентной к инфекции и тромбогенной. Протез должен быть доступен по умеренной цене и с возможностью многократной стерилизации без повреждения.

В настоящее время не один современный материал для изготовления сосудистых протезов не отвечает вышеприведенным требованиям, что объясняет множество применяемых альтернатив. В своем обзоре мы попытались изложить характеристики и биологические реакции различных артериальных заместителей, показания к применению и основные осложнения.

### *История развития*

В таблице 5.1 кратко обобщена история создания материалов, используемых для сосудистых протезов. Хотя Carrel впервые продемонстрировал возможность применения гомологичных и гетерологичных артерий и вен в качестве заменителей артерий в эксперименте на собаках, а Goynes подтвердил возможность использования аутовены в качестве шунта у человека, наиболее ранние работы по созданию искусственных протезов были сосредоточены на использовании инертных искусственных трубок [30, 31]. Хотя эти протезы адекватно функционировали в качестве кратковременных пассивных кондуитов, их не имплантировали в организм хозяина и считали источником несостоятельности линии шва, тромбозов и дистальных эмболий. В 1948 году Gross вернулся к артериальным аллотрансплантатам и начал эру современной сосудистой хирургии [32]. С созданием в 1952 году Виниона N родилась концепция пористого тканого артериального протеза [33]. Три года спустя, введение «гофрирования» придало эластичность тканым протезам и увеличило срок их работы [34]. В последствии были созданы более совершенные текстильные материалы, такие как

дакрон, но основной принцип, сделавший революцию в сосудистой хирургии, остался неизменным [35].

В 1966 году телячий гетеротрансплантат создал новое поколение сосудистых протезов, т. е. коллагеновые трубки [36]. Хотя этот протез вскоре был запрещен из-за тенденции к формированию аневризматических расширений и тромбозу, он послужил прототипом к созданию аллотрансплантата из пупочной вены человека, который широко используется в настоящее время.

Политетрафторэтилен (тефлон, ПТФЭ) впервые был использован при изготовлении сосудистых протезов в 1957 году [37]. Этот материал оказался очень прочным и стал широко применяться в качестве заменителя артерий. В конце 60-х годов он был модернизирован с целью создания нетканого протеза, который обладал бы всеми преимуществами ПТФЭ без его недостатков. Такой протез был впервые испытан в клинике в 1972 году и в последствии приобрел широкое применение в качестве протеза для сосудов малого и среднего калибров [38].

Таблица 5.1 — История сосудистых протезов

| Год  | Автор          | Материал  |
|------|----------------|---|
| 1906 | Carrel         | Гомологичные и гетерологичные артериальные и венозные трансплантаты в эксперименте на собаках |
| 1906 | Goyanes        | Первый аутологичный венозный трансплантат у человека  |
| 1915 | Tuffier        | Серебряные трубки с парафиновыми полосами   |
| 1942 | Blakemore      | Металлические трубки  |
| 1947 | Hufuagel       | Трубки из полированного метилакрилата   |
| 1948 | Gross          | Артериальные аллотрансплантаты  |
| 1949 | Donovan        | Полиэтиленовые трубки   |
| 1952 | Voorhees       | Винион N, первый фабричный протез   |
| 1955 | Egdahl         | Резина с силиконом  |
| 1955 | Edwards и Tapp | Гофрированный нейлон  |
| 1957 | Edwards        | Тефлон  |
| 1960 | DeBakey        | Дакрон  |
| 1966 | Rosenberg      | Телячий гетеротрансплантат  |
| 1968 | Sparks         | Аутогенные фиброзные протезы с покрытием из дакрона   |
| 1972 | Soyer          | Политетрафторэтилен (ПТФЭ)  |
| 1975 | Dardik         | Вена пупочного канатика   |

### ***Искусственные протезы сосудов***

Хотя большинство публикаций, посвященных искусственным сосудистым протезам, касаются их физических характеристик, при практическом использовании существует множество факторов, не связанных со структурой кондуита, которые определяют успех клинического применения. Важнейшим из них является неспособность материала протеза остановить базовые патологические процессы, которые являются основной причиной не-

удач при применении таких кондуитов. В дополнение к этому, отбор пациентов для операции и спектр выполнимых оперативных вмешательств являются исключительно важными для долговременного клинического успеха и могут объяснить некоторые расхождения в публикуемых результатах.

Поскольку большинство протезов первоначально испытываются в разных экспериментальных моделях, необходимо учитывать разнообразие ответов организма реципиента на имплантируемый трансплантат. У человека протяженность эндотелиальной выстилки, начинающейся на анастомозе, значительно меньше распространяется в протез, чем у свиней, телят или бабуинов. Более того, способность фибробластов к прорастанию протеза и свойство «заживления» внутренней поверхности часто определяется на животных, у которых эти процессы протекают весьма интенсивно и могут завершаться в течение 4–8 недель [39, 40].

Реакция на протез у собак наиболее тесно совпадает с таковой у человека, что делает собаку оптимальным животным для экспериментальной оценки сосудистых протезов. Эти различия необходимо учитывать при интерпретации различных экспериментальных данных.

Тканые сосудистые протезы радикально отличаются от предшествующих им ригидных металлических и пластиковых трубок. Фактически все протезы покрываются изнутри слоем фибрина различной толщины. К тому же, образуется эндотелиальная выстилка, которая покрывает место анастомоза и внутреннюю поверхность протеза. В непористых протезах фибрин внутри просвета не может быть организован за счет прорастания поверхности фибробластами, а растущий эндотелиальный слой не адгезируется на протезе, что является причиной возможной дистальной эмболизации фрагментами фибрина или интимальной пролиферации и, как следствие, окклюзии протеза. Напротив, на пористых тканых протезах образуется тонкий слой фибрина, постепенно замещаемого зрелым коллагеном, прорастающим с наружной поверхности протеза, приводя к образованию прочной, относительно атромбогенной поверхности. Во многих экспериментальных моделях этот слой затем быстро покрывался эндотелием, растущим со стороны анастомозов. Преимуществами подобного «приживления» искусственных протезов, в дополнение к сказанному выше, являются повышенная резистентность к поздней гематогенной инфекции и улучшенной переносимостью низкоскоростного кровотока [41, 42, 43].

К сожалению, увеличение пористости протеза с целью улучшения приживления сопровождалось увеличением частоты как ранних, так и поздних кровотечений, так же как и повышением фрагментации волокон и, как следствие, формированием аневризм [44, 45]. Таким образом, при разработке сосудистых протезов необходимо соблюсти баланс между относительно низкой имплантационной пористостью и высокой биологической порозностью, позволяющей произойти тканевому врастанию.

Некоторые современные разработки в этой области отличаются улучшенным приживлением за счет применения широкой волокнистой пряжи во всем протезе или за счет добавления текстурной велюровой поверхности к стандартным протезам из дакрона [46, 47]. Подобные тканые велюровые протезы покрываются более тонким слоем фибрина и более вероятно подвергаются трансмуральному приживлению, создавая таким образом благоприятную ситуацию для эндотелизации внутренней поверхности. Несмотря на наличие таких модификаций, полная эндотелизация длинных кондуитов у людей еще не достигнута [48, 49].

В последнее время в кровь, используемую для замачивания протезов, стали добавлять аутогенные эндотелиальные клетки [49, 246, 247]. В экспериментах на собаках это позволило добиться полной и быстрой эпителизации внутренней поверхности и открыть перспективу для создания действительно приживляемого сосудистого кондуита у человека. Однако, эти разработки в настоящее время находятся на доклинической стадии [50].

Еще одной характеристикой искусственного протеза, которая может существенно влиять на долговременность функционирования протеза, является его эластичность. Несмотря на тот факт, что многие современные протезы обладают первоначальной эластичностью, сопоставимой с нативной артерией, фактически все они подвергаются фиброзному прорастанию и становятся ригидными. Исключениями из этого правила являются только аутовена и аутоартерия, которые сохраняют нормальную эластичность даже при долговременной имплантации. Это снижение эластичности протеза приводит к потере свойства «самоочищения» его интимальной поверхности и может быть причиной прогрессирующего смещения просветного фибрина, что происходит в большинстве протезов [51]. К тому же, несоответствие в эластичности между протезом и анастомозируемой артерией создает напряжение анастомоза, что способствует развитию ложных аневризм и неоинтимальной фиброплазии [51, 52].

### 5.3. АУТОЛОГИЧНАЯ ВЕНА КАК ПРОТЕЗ СОСУДА

#### *Биология аутовены как протеза*

С момента первого использования при периферическом шунтировании артерий аутовена стала «золотым стандартом» сосудистого протеза, с которым сравнивались все позже созданные кондуиты. Несмотря на создание современных искусственных протезов и наличие спорадических публикаций о том, что результаты их применения сопоставимы с аутовенозными, большинство сосудистых хирургов считают большую подкожную вену материалом выбора для проведения реваскуляризации нижних конечностей [53]. Результаты выживаемости шунтов, полученные из нескольких крупных хирургических центров, подтверждают эту точку зрения [54–56]. Какие же характеристики аутовены придают ей такие выдающиеся свойства? Без длительного перечисления свойств идеального протеза, стоит отметить два свойства аутовены, которые отличают ее от всех существующих искусственных протезов: наличие слоя эндотелия в просвете и обладание механическими свойствами, сходными с таковыми у нативных артерий.

За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании биологии эндотелиальных клеток [246, 247]. Поэтому выдвинутое ранее на основе логики и интуиции утверждение, что эндотелиальная поверхность, являясь естественным гематотканевым барьером, служит идеальным покрытием для сосудистого протеза, получило научное обоснование. Эндотелий является прототипом атромбогенной поверхности, фактически клеточной мембраны, которая секретирует тромборезистентные гликопротеины и множество анти-тромботических веществ, включая простагланцины — потенциальные ингибиторы агрегации тромбоцитов и активатор плазминогена, необходимый для фибринолиза. Эти биологические функции могут количественно нарушаться при повреждении эндотелиоцитов, что будет рассмотрено далее. Работы по выращиванию клеток эндотелиального ростка на поверхности протезов показали образование эндотелиального слоя на внутренней поверхности кондуита уже спустя несколько недель после имплантации [57]. Таким образом, потенциал для последующего создания эндотелиальной выстилки всех видов искусственных и биологических протезов уже существует.

Важнейшую роль играет эластичность сосуда и те гемодинамические отрицательные последствия, которые возникают из-за различия в эластичности нативной артерии и протеза [58–60]. Аутовена является кондуитом с оптимальной эластичностью, и, как показывают результаты экспериментальных и клинических исследований, любой венозный материал сохраняет свои механические свойства после имплантации, несмотря на истончение стенки и гистологические изменения, присущие «артериализации» [60–63]. Эта механическая совместимость может быть ключевым фактором, обеспечивающим выдающиеся отдаленные показатели использования венозных шунтов.

Несмотря на теоретические и практические преимущества вен перед другими кондуитами, венозные протезы имеют высокую частоту окклюзий (25–40 % в течение 5 лет) [64–67]. Неудачи при шунтировании артерий традиционно связывают либо с техническими факторами, приводящими к ранней окклюзии, либо с прогрессированием атеросклероза в дистальном, проксимальном или в обоих сегментах, приводящим к поздней окклюзии. В последнее время получен фактический материал, который доказывает важную роль внутренних изменений венозного шунта в его окклюзии [67].

Неудачи применения венозного протеза обычно разделяют по временным интервалам послеоперационного периода, причем ранними нарушениями считают в течение 30 суток после операции и связывают их с техническими ошибками во время операции. Однако более вероятно то, что интраоперационные технические погрешности сказываются в течение часов и первых суток после вмешательства. Таким образом, при объяснении неудач в течение всего 30-суточного периода только за счет технических ошибок игнорируется потенциально тромбогенное состояние внутренней поверхности венозного шунта. При контакте любого сосудистого протеза с кровью возникает состояние, называемое «тромбореактивным» [68]. Это состояние различается по выраженности и длительности в зависимости от сочетания трех факторов: физикохимических характеристик внутренней поверхности, механических свойств протеза, наличия или отсутствия эндотелиальных клеток. Неблагоприятные значения любого из этих факторов могут повышать степень тромбореактивности выше кровотоковзависимого порога, что приводит к тромбозу протеза. При наличии благоприятных условий период тромбореактивности ограничен и протез «стабилизируется» [69]. Последующие морфологические повреждения могут изменять это состояние даже спустя годы адекватного функционирования. Относительно аутовенозного протеза, первичный период тромбореактивности определяется временем, необходимым для репарации эндотелия (4–6 недель) и от 12 до 25 % неудач в течение года после аутовенозного шунтирования связаны именно с этим процессом [70].

В течение промежуточного периода (31 сутки–24 месяца) проблемы возникают вследствие изменений собственно аутовены, в основном вызванными атеросклеротическими изменениями в ней. Неудачи в пределах этого периода являются следствиями либо технических погрешностей, таких как линия швов в просвете или повреждение вены зажимом, либо чаще всего фиброзом клапанов или гиперплазией интимы [71, 72]. Поздние осложнения (более 2 лет после операции) в основном являются вторичными к прогрессированию атеросклероза в нативных артериальных сегментах проксимальнее или дистальнее шунта. К этой схеме, однако, необходимо добавить развитие атеросклероза собственно в аутовене, что проявляется в 7 % бедренно-подколенных аутовенозных реконструкций в течение 45 ме-

саяцев [73]. Эти цифры значительно выше (до 30 %) при использовании большой подкожной вены для аортокоронарного шунтирования в течении 36 месяцев после имплантации [74, 75].

### ***Острые изменения в структуре аутовены при заборе, подготовке и имплантации***

В настоящее время существуют убедительные доказательства значительного повреждения всех слоев аутовены при взятии и подготовке её для шунтирования. Много внимания уделялось определению роли артериальной гемодинамики в патогенезе гиперплазии интимы, причем эти изменения наблюдались также и в венозных фрагментах «in situ» без предшествующего шунтирования [76–78]. Другие авторы подчеркивают высокую стойкость и пониженную гиперплазию интимы при сравнении методик «in situ» со стандартными методами при реконструкциях аутовеной [79–81]. Таким образом, кажется логичным более детальное изучение забора и подготовки аутовены, поскольку изменения во время этих процессов играют важную роль в патогенезе потенциально окклюзирующих нарушений. Во время забора вены для последующей реверсии нарушается питание стенки сосуда посредством vasa vasorum. Механическая травма сосуда различной степени тяжести также имеет место при контакте вены с хирургическими инструментами. Изолированное прерывание vasa vasorum обычно не приводит к ишемии стенки, поскольку питание в этом случае обеспечивается за счет кровотока в просвете. Любое ишемическое повреждение стенки возникает как результат абсолютного отсутствия кровоснабжения в течение определенного периода, хотя механические факторы также вносят немалый вклад в повреждение эндотелия. Попытки ограничения последствий деваскуляризации венозной стенки путем адвентициального стриппинга вены «in situ» приводят к появлению острого отека и точечных некрозов миоцитов меди в течении трех суток [82]. Однако срок подобных экспериментов был ограничен неделей. Когда подвергшиеся стриппингу адвентиции сонные артерии и яремные вены собаки были исследованы через 4 месяца, то гистологических нарушений не было [78]. По данным электронной микроскопии, эндотелий вены оставался интактным в течение короткого времени после изолированного стриппинга, а после прекращения кровотока в просвете через два часа возникали относительно небольшие очаги некрозов стенки сосуда [83].

Механическая травма во время забора и подготовки аутовены вызывает пропорциональные по выраженности изменения архитектуры стенки. Многие авторы демонстрируют серьезные механические повреждения аутовены от воздействия избыточного гидростатического давления во время гидравлического бужирования, которое является стандартным методом снятия спазма вены и проверки ее целостности [84]. В процессе насильственного расширения возникают фрагментация адвентиции и истончение

медиального слоя, но наиболее существенные изменения возникают в интиме. По данным различных авторов, относительно небольшие изменения возникают при внутрисосудном давлении от 100 до 200 мм рт. ст. [85, 86]. Давление в диапазоне 500–700 мм рт. ст., что удивительно легко создается обычным шприцом в клинической практике, вызывает массовое расхождение эндотелиальных межклеточных соединений, обнажая базальную субэндотелиальную мембрану [84, 85, 87, 88]. Излишние повреждения эндотелия и аномальная проницаемость также коррелируют со степенью растяжения, используемым раствором и температурой, при которой происходит обработка аутоvenes. Механическая целостность сохраняется наилучшим образом при использовании буферного коллоидного раствора при температуре 4 °С по сравнению с обычно используемым теплым физиологическим раствором [84]. При использовании в качестве дистензионного агента теплого физиологического раствора повреждения эндотелия более выражены, чем при использовании цельной крови [88]. Простое погружение аутоvenes в различные растворы демонстрирует важность поддержания низкой температуры раствора. Хранение в холодной крови или физрастворе (4 °С) в течение часа после атравматичного выделения без растяжения не вызывает выраженных изменений в эндотелии, хотя позднее возникает обратимый отек стенки сосуда. Идентичная техника обработки трансплантата при температуре среды 28 °С вызывает обширную десквамацию эндотелия, более выраженную при использовании физраствора [89]. Такие факторы как температура и содержание белка в среде влияют на метаболизм и проницаемость эндотелия и являются взаимозависимыми. Метаболически стабильные клетки в холодной среде являются относительно невосприимчивыми к повреждающему осмотическому воздействию не содержащих белка простых кристаллоидных растворов.

Для определения относительной важности воздействующих на ауто-трансплантат факторов было определено, что целостность эндотелия наилучшим образом сохраняется при гидравлическом бужировании физраствором, кровью или калийсодержащим кардиоплегическим раствором (25 мЭкв  $K^+$ /л) под давлением до 200 мм рт. ст. и температуре 10 °С [86, 90]. Насильственное гидростатическое растяжение применялось для снятия выраженного спазма гладкой мускулатуры аутоvenes, возникающей при ее взятии. Это явление, возникающее при выделении вены, даже при оставлении «*in situ*», знакомо всем хирургам. В ряде исследований внимание было сфокусировано на разрушительных последствиях подобного спазма, выражающихся в пролапсе гладких миоцитов и отслойке эндотелия. Контрактура гладких миоцитов и гибель эндотелиоцитов была очевидна даже в контрольных группах, где вена выделялась и была оставлена «*in situ*». В этих исследованиях применялся такой прием как простое добавление спазмолитика, например папаверина, в консервационную среду перед на-

чалом взятия вены [91, 92]. Этот прием позволяет избежать разрушительных последствий контрактуры гладкой мускулатуры, однако после воздействия спазмолитика чувствительность эндотелия к избыточному давлению растяжения повышается. Во время папаверин-индуцированной релаксации быстрое растяжение даже малым давлением (100 мм рт. ст.) может вызвать отслойку эндотелия [91]. При воздействии давления 100 мм рт. ст. постепенно *in vivo* перфузионной системе, эндотелий оставался интактным [92].

Делая обзор морфологических последствий различных методик подготовки вен для шунтирования, необходимо отметить ряд физиологических процессов в вене и их взаимосвязь с функционированием шунта. Wyatt и Taylor показали, что поверхность просвета вены собаки полностью реэндотелизируется в течение 6 недель [93]. Reichle и соавт. показывают аналогичные результаты для некоторых вен человека [94]. Таким образом, большинство отрицательных последствий, связанных с повреждением эндотелия, должны проявляться в раннем послеоперационном периоде. Влияние повреждений эндотелия на отдаленные результаты будет рассмотрено позже.

Значительные области поврежденного эндотелия отторгаются в течение первых часов после имплантации вены в артериальную систему [88]. Wyatt и Taylor обнаружили наличие только 30 % эндотелиального покрытия венозных кондуитов ко вторым суткам после имплантации [93]. Открытая вследствие этих событий базальная мембрана, состоящая из эластиновых и коллагеновых волокон, покрывается тромбоцитами и подвергается инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами. Этот воспалительный ответ охватывает всю стенку сосуда с фрагментацией миоцитов меди с переходом в некроз в течение первых 7 дней [95, 88]. Таким образом, в то время как воспалительный процесс протекает преимущественно в *tunica media*, в обнаженном просвете накапливаются тромбоциты и фибрин, что в результате создает тромбогенную поверхность контакта с кровотоком. В результате оптимальное сходство эластичности вены и нативной артерии ослабляется наличием отрицательной гемодинамической обстановкой в зоне анастомоза, что наблюдается при использовании менее эластичных кондуитов, обладающих пониженной отдаленной выживаемостью [58, 59, 96]. Таким образом, поврежденная поверхность просвета является фактором, определяющим тромбореактивность вены в раннем послеоперационном периоде. Следовательно, степень сохранности нативного эндотелия вены имеет огромное практическое значение. Этот показатель тесно коррелирует с методикой забора и подготовки вены как морфологически, что уже обсуждалось, так и функционально посредством измерения фибринолитической активности эндотелия. Значительное снижение фибринолитической активности эндотелия венозных кондуитов и, как следствие, большая тромбогенность просвета сосуда отмечались при давлении гидравлического бужирования, превышающем 500 мм рт. ст. [87]. Эндотели-

альная фибринолитическая активность также существенно повреждается при реверсии вены по сравнению с шунтированием «in situ», что подтверждается экспериментальными данными [97]. Таким образом, степень тромбореактивности будет уменьшаться по мере реэндотелизации просвета, а длительность этого процесса пропорциональна степени травмы эндотелия.

Таким образом, для получения оптимального функционирования венозного шунта необходимо:

- щадящая методика выделения вены, направленная на максимальное сохранение гистоархитектоники сосуда;
- поддержание кровотока в сосуде, используемом для имплантации, максимально долго;
- хранение в буферном коллоидном растворе при температуре 4 °С;
- давление при гидравлическом бужировании не должно превышать 200 мм рт. ст.

### ***Хронические изменения в венозных кондуитах***

Структурные изменения происходят в значительной части венозных шунтов, что увеличивает вероятность окклюзии. Эти гистологические изменения включают целый ряд повреждений различной степени выраженности, что, в свою очередь, сопровождается различными клиническими проявлениями. В лучшем из доступных обзоров на эту тему, посвященным долгосрочным наблюдениям, 32 % аутовенозных шунтов в бедренно-подколенной позиции, были подвержены подобным изменениям в течение 5 лет. Рассмотренные нарушения либо прогрессировали до окклюзии, либо требовали повторной операции по поводу рецидива клинической картины; серийная ангиография выявила прогрессирование стеноза в 75 % случаев [56]. Часть хронических изменений в аутовене связаны с техническими погрешностями во время операции, приводящими к излишней травме вены. В этом случае патогенез нарушений достаточно прямолинеен: избыточный прогрессирующий фиброз адвентиции вызывает сужение просвета, что еще больше усугубляет ситуацию. Частота подобных проблем составляет около 7 % при аорторенальных и бедренноподколенных реконструкциях [98, 56]. Стенозирующий фиброз также наблюдался в месте венозных клапанов в 5 % бедренно-подколенных шунтов при ранней послеоперационной ангиографии, причем остальной шунт оставался гистологически интактным [56]. Выделяли три анатомические конфигурации: сросшиеся клапаны, имевшиеся ранее, фиброз клапанов, появившийся только спустя год и более после помещения вены в артериальный кровоток и множественные клапанные стенозы в венах малого калибра [99]. Стеноз места клапана был выявлен только в 3 % реконструкций аутовеной in situ, когда определялся непосредственный лизис клапанных створок [53]. Локальная субинтимальная гиперплазия в месте расположения клапанов при этом рассматривается как пато-

логический процесс. Таким образом, клинически значимые стенозы клапанов привлекают внимание многих хирургических центров для хирургической коррекции подобных стенозов до развития тромбоза [54–56, 99, 100].

Аневризматические расширения протезов появляются в различных местах аутовенозного шунта и, как правило, независимо от распространенности атеросклеротического процесса. Вероятно, присущая венозной стенке дегенерация, возникающая до или после имплантации, и атеросклероз являются предрасполагающими к аневризматическому расширению факторами. Подобные изменения, отличавшиеся от диффузного расширения, наблюдались в 50 % аорторенальных шунтирований большой подкожной веной. Частота развития истинных аневризм шунтов составляет 5 % как в аорторенальной, так и в бедренно-подколенной позиции [56, 101]. В случае шунтирования почечной артерии, формирование аневризмы происходило быстро, что требует активной хирургической тактики, в то время как при бедренно-подколенных шунтированиях отмечалась слабая динамика роста аневризмы, что часто не требовало лечения.

Поскольку стенозы шунтов и их аневризмы являются самостоятельными процессами, то их микроскопическая картина отличается друг от друга и от остальной части шунта, где часто выявляются диффузные изменения, характерные для венозных шунтов, различающиеся по выраженности даже среди шунтов одного больного. На современном этапе очевидно, что подобные изменения являются неспецифическим ответом на хирургическую травму и воздействие артериальной гемодинамики. Проведенные за последние двадцать лет исследования позволяют утверждать, что эти повреждения охватывают всю толщину венозной стенки, состоят из элементов адвентициального фиброза, уменьшения количества миоцитов вследствие их гибели и фиброза в tunica media и значительной степени выраженности субинтимальной клеточной пролиферации, приводящей к выраженной гиперплазии однослойной в норме интимы. Последние два патологических процесса различаются по степеням. Большинство исследователей утверждают, что клеточные компоненты гиперплазированной интимы представляют собой измененные гладкие миоциты, которые «выпали» из медиа и трансформировались либо в фибробласты, либо в миоинтимальные клетки [95]. Эти пролиферирующие миоинтимальные клетки попадают в матрицу из мукополисахаридов и интенсивность этого процесса определяет толщину «неоинтимы», развивающейся на этом участке поверхности просвета внутренней эластической мембраны. Выраженная вариабельность степени этого процесса обуславливает спектр остроты клинических проявлений. Изучение патологоанатомических образцов показывает, что на участке интимальной гиперплазии структура часто меняется с клеточной на гиалинизированную, что может подразумевать стабилизацию процесса во многих венозных шунтах [102]. Вероятно, это наиболее реаль-

ное микроанатомическое объяснение замедления прогрессирования стенозов, наблюдавшихся ангиографически во многих шунтах в аортокоронарной и бедренноподколенной позициях [56, 103].

Несмотря на осознание того факта, что гиперплазия интимы венозного шунта является универсальным феноменом (по крайней мере, для аортокоронарного шунтирования) и в той или иной степени наблюдается при патоморфологическом исследовании материала, ее клиническая значимость в сроках развития недостаточности аутовенозного шунта остается неясной. Lawrie с соавт. обследовали 17 аортокоронарных шунтов в среднем сроке 34 месяца после операции и обнаружили только 1 окклюзию вследствие этого процесса, несмотря на тот факт, что гиперплазия интимы в различной степени отмечалась во всех образцах. В этой серии выживаемость шунта составляла 84 % в срок от трех до шести лет наблюдения [103]. В периферических шунтированиях, последовательно наблюдавшихся ангиографически, встречаемость гиперплазии интимы составила 8 %, причем среднее время начала развития ее составило 16 месяцев. В 2/3 пораженных шунтов не наблюдалось прогрессирования в течение 5-летнего периода наблюдения. Патоморфологический материал в этих исследованиях состоял из 21 образца (9 биопсий), полученных либо при операции, либо во время вскрытия, причем только 4 из образцов были расценены как имеющие гиперплазию интимы [56]. С другой стороны, каждый из 18 коронарных шунтов в срок от 6 месяцев до 6 лет был поражен интимальной пролиферацией той или иной степени, причем в 4 случаях процесс был окклюдующим [102]. Таким образом, становится очевидным, что аутовенозные шунты в аортокоронарной позиции поражаются значительно сильнее, чем в периферическом русле. Более того, этот вид поражения имеет большее клиническое значение при реваскуляризации миокарда, чем при периферических аутовенозных реконструкциях.

Полностью сформированные атеросклеротические бляшки, по данным ангиографии, встречаются в 7 % аутовенозных реконструкций нижних конечностей, средний срок появления составляет 45 месяцев и практически все поражения прогрессируют при дальнейшем наблюдении в течение 5 лет. Треть таких реконструкций требует повторной операции по поводу развития критической ишемии. Не было выявлено корреляции между наличием факторов риска атеросклероза и развитием атеросклероза шунта. В тех же исследованиях патоморфологический материал был ограничен, но в 4 из 21 образца наблюдались микроскопические признаки атеросклероза, причем один спустя 10 месяцев после имплантации [56]. Таким образом, вероятно, истинное среднее время начала атеросклеротического поражения шунта менее 45 месяцев, а подобное расхождение в результатах исследований объясняется тем, что для ангиографической визуализации процесс должен быть достаточно выраженным.

Частота развития атеросклероза в аортокоронарных шунтах значительно выше, хотя точность определения реальной распространенности как гиперплазии интимы, так и атеросклероза является функцией от применяемого метода анализа (ангиография или гистологическое исследование) и существенно зависит от времени проведения такого исследования. Атероматозные поражения и насыщенные липидами макрофаги наблюдались в 50 % шунтов, полученных на вскрытии в трехлетний период после операции [102, 104]. Однако количество исследований было небольшим. В литературе наблюдаются частые ссылки на гистологическую схожесть между гиперплазией интимы и фиброзной частью атеросклеротических бляшек [104, 105]. В значительной мере это доказывает, что вышеизложенные изменения являются звеньями цепи одного патологического процесса. Существует различие между сроками развития изменений между коронарными и периферическими шунтами. Анализ около 100 аортокоронарных шунтов, полученных в случае смерти в интра- и послеоперационном периоде, показывает, что ранний тромбоз интимы прогрессирует в концентрическую фиброзную бляшку (гиперплазия интимы) и затем происходит появление пенистых клеток атеросклероза [104]. Однако, также ясно, что гиперплазия интимы может прогрессировать или стабилизироваться по достижении окклюзии без развития морфологических черт атеросклероза. Факторы, определяющие развитие атеросклероза шунта, не известны. Как отмечалось ранее, наличие установленных атерогенных факторов, включая количество липопротеидов низкой и очень низкой плотности, у пациентов с бедренно-подколенными окклюзиями достоверно не различалось при развитии гиперплазии интимы и развитии атеросклероза. Ряд авторов [106], тем не менее, утверждает, что все пораженные атеросклерозом аортокоронарные шунты, извлеченные в интервале от 6 до 61 месяца после операции, принадлежали пациентам с умеренно повышенным содержанием липидов в плазме. Экспериментальные данные также подтверждают четкую зависимость между развитием атеросклероза в аортокоронарных шунтах и гиперлипидемией [106].

Прогнозирование развития отдаленных нарушений в аутовенозных шунтах основано на понимании их патогенеза. Ряд авторов подчеркивают важность артериального давления и гемодинамики, хирургической травмы, ишемии стенки сосуда и митогенных факторов, выделяемых тромбоцитами, в этиологии гиперплазии интимы. Проще говоря, патогенез гиперплазии остается неясным, а попытки выделить изолированную причину безуспешными.

Значение хирургической травмы трудно отделить от ишемии стенки вены, поскольку взятие вены связано с ее деваскуляризацией. То же касается роли тромбоцитов, которые адгезируются в местах повреждения эндотелия в результате хирургического воздействия. И все же желательно рассматривать эндотелиальную травму и ишемию медики как самостоя-

тельные факторы, поскольку ишемическое повреждение эндотелия возникает только при длительном отсутствии кровотока. Степень повреждения эндотелия в результате хирургической травмы рассмотрена ранее. Ramos и соавт. сообщали о наличии различной выраженности гиперплазии интимы в период 4 недель при сравнении вен подвергшихся и не подвергшихся растяжению под давлением 600 мм рт. ст. [88]. В аутовенозных шунтах «in situ» также обнаруживалась гиперплазия через 4 месяца, хотя количественно и менее выраженная [78]. Эти результаты позволяют считать повреждение эндотелия самостоятельной причиной развития гиперплазии.

Гемодинамические факторы также оказывают влияние на повреждение венозного кондукта, хотя механизм действия остается неясным. Логика подсказывает, что это связано с адаптацией к новым условиям кровотока. Это утверждение, однако, опровергается наличием гиперплазии в аутоартериальных шунтах [78]. Более высокая частота развития гиперплазии интимы в коронарных аутовенозных шунтах по сравнению с периферическими, возможно, объясняется различием характеристик давления и кровотока и отсутствием поддержки окружающими тканями. В эксперименте была доказана корреляция развития гиперплазии интимы с пониженным кровотоком, увеличенным напряжением венозной стенки, локальной турбулентностью и ударными нагрузками. Необходимо отметить, что большинство из этих факторов могут иметь не прямое действие посредством повреждения эндотелия, что, как известно, имеет место в местах локального стаза, турбулентности или высокоскоростного кровотока [105, 107]. Эта концепция подтверждается частым наличием относительно высоких степеней пролиферации интимы в перианастомотических областях, включая анастомозы с искусственными протезами [108].

Ишемия венозной стенки во время взятия привлекала немало внимания как звено патогенеза гиперплазии интимы. Исследования Wyatt показали, что проращение капилляров из ложа вены восстанавливает циркуляцию в *vasa vasorum* в течение 72 часов после операции [109]. Были изучены различные модификации венозных шунтов, обернутых в непроницаемый материал, для прояснения этого эффекта, однако результаты были неубедительными. Brook с соавторами продемонстрировали отсутствие различий как в количестве *vasa vasorum*, так и в степени выраженности гиперплазии в изолированных тефлоном венах по сравнению с контролем [77, 110, 111]. Возможно, наибольшим различием между коронарными и периферическими аутовенозными шунтами является ложе шунта. Поскольку коронарные шунты лежат в полости перикарда, то рассчитывать на скорое восстановление циркуляции по *vasa vasorum* не приходится. Это доказывает относительную важность кровоснабжения стенки венозного шунта. Вероятно, влияние гемодинамики и интрамуральной ишемии различается по слоям стенки аутовены. В экспериментах на собаках при использовании

шунтов «in situ» повреждение миоцитов и, соответственно, фиброз меди, были минимальными [82, 112]. Это сопровождалось пролиферацией интимы, но при количественном анализе оказалось, что выраженность ее значительно меньше, чем в реверсированных венах. Таким образом, очевидно, что tunica media является элементом, чувствительным к ишемии и что фиброз меди и пролиферация интимы могут возникать независимо: явление обычно отсутствует в клинических условиях, но было смоделировано Brody [82]. Кроме того, миоинтимальные клетки могут служить причиной миоинтимальной гиперплазии не только в ответ на трансмуральную ишемию.

Когда эндотелиальная целостность нарушается либо механическим, либо метаболическим путем, обнажается фиброколлагеновый субэндотелиальный слой и активируются тромбоцито-фибриновые комплексы. Открытие влияния тромбоцитарного фактора на митотическую активность гладкой мускулатуры сосуда позволило обнаружить связь между повреждением эндотелия и пролиферацией миоинтимальных клеток, что является морфологическим субстратом гиперплазии интимы [113]. Если это действительно так, то селективная элиминация тромбоцитов должна приводить к отсутствию или снижению гиперплазии интимы. Этому был посвящен ряд экспериментов [78, 114]. Перианастомотическая пролиферация интимы, наблюдающаяся при использовании искусственных протезов, также уменьшилась, а выживаемость протезов увеличилась за счет использования антиагрегантной терапии [115]. Антиагрегантная терапия в настоящее время широко используется при реконструктивных операциях на нижних конечностях.

Из всего вышеизложенного возможно сделать следующие выводы: клинические и экспериментальные данные позволяют утверждать, что не существует изолированного фактора, приводящего к хроническим изменениям в аутовенозных шунтах.

Гиперплазия интимы является наиболее распространенным видом патологических изменений шунтов и является неспецифическим ответом на повреждение различной природы.

Повреждение эндотелия либо странгуляционного, либо обструктивного генеза, является триггерным моментом в развитии пролиферации интимы.

Агрегация тромбоцитов в месте повреждения эндотелия является медиатором последующей пролиферации миоинтимальных клеток. Эта стадия может усиливаться ишемией меди, но может быть и самостоятельной.

Степень ишемии стенки вены ограничивается за счет восстановления циркуляции по vasa vasorum, преимущественно при прорастании в ложе шунта, причем аортокоронарные шунты не имеют такой возможности.

Не удастся избежать атеросклеротического поражения аутовенозных шунтов.

## 5.4. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУБОКИХ ВЕН

Очевидно, что любая реконструктивная операция на артериальном русле с использованием кондуитов является не просто механической заменой одного сосуда на другой, а представляет собой целый комплекс разноплановых взаимодействий протеза и организма. Долговременное выживание сосудистого протеза напрямую зависит от степени его сохранности и полноценности функции. Поэтому в морфологическом исследовании целесообразно изучить не только структурную целостность, но и функциональную адекватность различных видов кондуитов. При этом особое внимание следует уделить степени развития и состоянию микроциркуляторного русла перимизия, морфо-функциональным взаимоотношениям стенки крупного сосуда и питающего его микроциркуляторного русла. В этом плане перспективно использование морфометрии, а также иммуногистохимии, как методов позволяющих дать сравнительные морфо-функциональные характеристики.

Если морфологические и функциональные характеристики подкожных вен изучены весьма досконально, то в отношении бедренных вен ситуация является противоположной. По-видимому, связано это с тем, что применение бедренной вены в качестве кондуита начато относительно недавно и в доступной нам литературе мы не нашли информации, касающейся структурных особенностей этого сосуда при включении в артериальный кровоток. В связи с этим возникла необходимость получения собственных данных.

Мы провели сравнительное морфологическое (гистологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое) изучение особенностей микроциркуляторного русла перимизия и морфо-функциональных взаимоотношений стенки различных видов кондуитов и питающих их микрососудов в ходе включения в артериальный кровоток.

В исследовании сравнивались следующие количественные характеристики: толщина стенки сосуда в мкм; площадь ядер эндотелия в мкм<sup>2</sup>; васкуляризация в % от площади стенки сосуда; пролиферация эндотелия по Ki-67 в %; площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда в %; количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения; количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения; количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения.

В качестве предмета исследования нами была использована стенка бедренной вены в сравнении с наиболее используемыми кондуитами: протезом из политетрафторэтилена (ПТФЭ) и подкожной веной у 30 беспородных собак весом  $15,3 \pm 3,7$  кг. 20 из них были инфицированы лабораторным штаммом MRSA путем однократного введения культуры в количестве  $10^6$  микробных тел внутривенно за 30 минут до операции. Это позво-

лило смоделировать субкультуральную бактериемию, аналогичную имеющейся у пациентов с критической ишемией нижних конечностей с гнойно-некротическими изменениями.

Экспериментальная часть выполнялась на базе патофизиологической группы ЦНИЛ БелМАПО в стандартных условиях вивария. При проведении экспериментальных исследований руководствовались Инструкцией МЗ РБ 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; МУ «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М.,1992); МР «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004 г. ректором БелМАПО).

Поскольку основной целью эксперимента являлось получение морфологического материала, то дизайн хирургического вмешательства был максимально адаптирован для получения максимально возможного объема информации. Была разработана схема комбинированного кондуита. Мы использовали 2 вида комбинаций: участок протеза № 4 из ПТФЭ (политетрафторэтилен), соединенный циркулярным швом с отрезком бедренной вены и участок большой подкожной вены, также соединенный циркулярным швом с участком бедренной вены. Каждой собаке имплантировали оба вида комбинированных кондуитов: справа выполняли имплантацию протеза в сочетании с бедренной веной, а слева — кондуита, состоящего из подкожной вены и бедренной вены. Все анастомозы в ходе эксперимента выполнялись «конец в конец» обвивным швом монофиламентной полипропиленовой нитью размером 7-0.

Материал получали с интервалом 3 месяца в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев, заливали в парафин по стандартным методикам, готовили серийные срезы толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. После получения цифрового изображения, оценивалась экспрессия изучаемых маркеров согласно разработанным алгоритмам. Для иммуногистохимического исследования из архивных парафиновых блоков готовились серийные срезы толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные силанизированные стекла и высушивали в течение суток при комнатной температуре. Перед окрашиванием срезы в вертикальном положении помещали в термостат на 60 мин. при температуре 60 °С. После этого проводилась депарафинизация в орто-ксилоле (в батарее из 2 емкостей по 10 минут в каждой), регидратация в этиловом спирте нисходящей концентрации (в батарее из 3 емкостей по 3 минуты в каждой) и промывание в дистиллированной воде. Предметные стекла со срезами переносились в подогретый демаскировочный буфер и помещались в водяную баню при температуре 98 °С на 20–40 мин. После охлаждения до комнатной температуры препараты промывали в растворе трисбуфера рН 7,4. Для блокиро-

вания эндогенной пероксидазы срезы обрабатывались 3 %  $H_2O_2$  в течение 15 мин. Для подавления неспецифического связывания антител, устранения фона препараты обрабатывали Protein Block (X0909) в течение 10 мин. Инкубацию с первичными антителами осуществляли в течение 60 минут при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс Universal LSAB2 Kit (K0673DAKO) при минимальной экспозиции 40 мин. Непосредственно перед применением готовили рабочий раствор хромогена из расчета 1 капля диаминобензидина на 1 мл азидного буфера (экспозиция 5–10 мин., специфический продукт реакции окрашивался в коричневый цвет разной интенсивности). Затем срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином Майера по общепринятой методике и заключали в канадский бальзам. После получения цифрового изображения, оценивалась экспрессия изучаемых маркеров согласно разработанным алгоритмам. В качестве маркера пролиферативной активности использовали моноклональные мышинные антитела к протеину Ki-67, клон MIB-1(N 1633DAKO). Для оценки ядерной экспрессии Ki-67 использовали индекс метки (ИМ), высчитывая процент эндотелиальных клеток с позитивно окрашенными ядрами от общего количества в зонах с наибольшим их содержанием. Анализ экспрессии проводился при увеличении микроскопа 400. В процессе исследования в поле зрения микроскопа изучалось до 300 клеток. Площадь одной микрофотографии составила 141678,10  $\mu\text{m}^2$ . Определение плотности микрососудистого русла проводили в местах с наибольшим числом капилляров, подсчитывая их число и число отдельных эндотелиоцитов, считая их единицей измерения. Для подсчета гладкомышечных миоцитов проводили иммуногистохимическую реакцию с моноклональными антителами к маркеру гладкомышечных клеток — протеину Actin(Smooth Muscle), clone 1A4(N1584 DAKO). Для подсчета эндотелиоцитов проводили иммуногистохимическую реакцию с поликлональными антителами к маркеру эндотелия – протеину FVIII (von Willebrand Factor), (N 1505 DAKO). Подсчет проводили в 10 полях зрения ( $\times 200$ , поле зрения микроскопа 0,216  $\text{mm}^2$ ) по модифицированному методу, предложенному R. K. Vartanian с соавторами, а также в публикации S. Svagzdys.

Таким образом, в исследовании сравнивались следующие количественные характеристики: толщина стенки сосуда в  $\mu\text{m}$ ; площадь ядер эндотелия в  $\mu\text{m}^2$ ; васкуляризация в % от площади стенки сосуда; пролиферация эндотелия по Ki-67 в %; площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда в %; количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения; количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения; количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения.

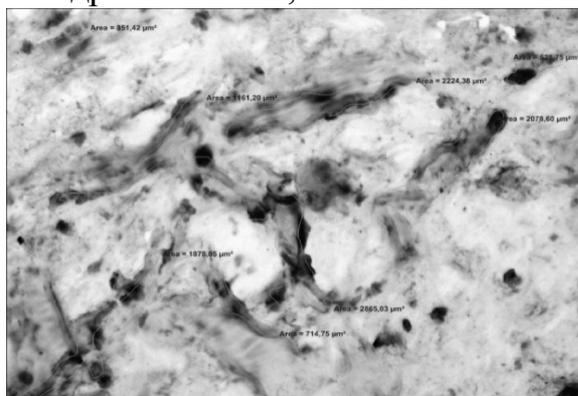
Статистическую обработку результатов проводили при помощи компьютерной программы «Statistica» 6.0.

Результаты морфометрической обработки через 3 месяца после начала эксперимента приведены в таблице 5.2. В группе неинфицированных собак через 3 месяца после оперативного вмешательства мы выявили, что наибольшая толщина стенки сосуда в области имплантированного трансплантата определялась в случае пересадки бедренной вены ( $p < 0,05$ ), при этом степень фиброзных изменений была меньше, а количество гладкомышечных волокон и их площадь в стенке сосуда была больше в случае трансплантации бедренной вены по сравнению с имплантированием искусственного протеза и большой поверхностной вены ( $p < 0,05$ ).

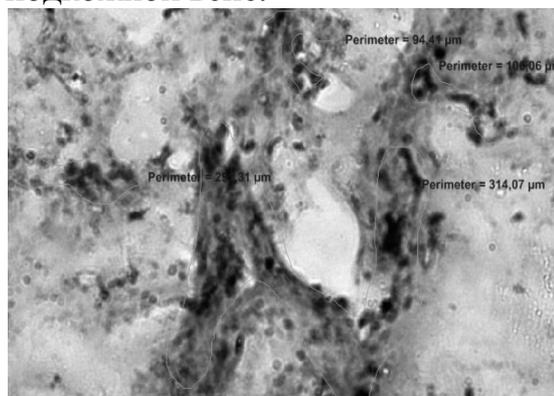
Таблица 5.2 — Результаты исследования через 3 месяца после начала эксперимента

| Показатели  | Искусственный протез неинф. | Искусственный протез | Большая подкожная вена неинф. | Большая подкожная вена | Бедренная вена неинф. | Бедренная вена   |
|---|-----------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| Толщина стенки сосуда, мкм  | 825,15 ± 134,16             | 1046,65 ± 144,26     | 1136,41 ± 234,81              | 1314,29 ± 248,68       | 1348,14 ± 216,14      | 1423,25 ± 285,78 |
| Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>  | 72,31 ± 14,24               | 115,26 ± 15,56       | 58,35 ± 7,12                  | 121,55 ± 7,26          | 85,5 ± 9,14           | 119,8 ± 9,45     |
| Васкуляризация, % от площади стенки сосуда  | 8,76 ± 0,39                 | 8,52 ± 0,69          | 4,56 ± 0,89                   | 4,12 ± 0,672           | 6,79 ± 1,88 %         | 6,46 ± 1,84 %    |
| Пролиферация эндотелия, поKi67 %  | 3,11 ± 0,35                 | 3,89 ± 0,65          | 5,12 ± 1,14 %                 | 5,36 ± 1,18 %          | 6,46 ± 1,35           | 6,15 ± 1,29      |
| Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %  | 15,36 ± 5,41                | 24,43 ± 5,62         | 26,28 ± 4,52                  | 36,18 ± 4,82           | 40,44 ± 5,89          | 41,44 ± 5,89     |
| Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения  | 22,31 ± 3,24                | 24,51 ± 3,75         | 17,14 ± 3,14                  | 19,16 ± 3,85           | 14,25 ± 3,16          | 16,79 ± 3,48     |
| Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения | 5,32 ± 0,56                 | 5,42 ± 0,46          | 3,16 ± 0,75                   | 3,89 ± 0,95            | 2,56 ± 0,76           | 2,98 ± 0,96      |
| Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения  | 42,76 ± 6,58                | 59,56 ± 6,8          | 36,65 ± 5,24                  | 48,65 ± 5,14           | 34,26 ± 5,68          | 39,16 ± 5,98     |

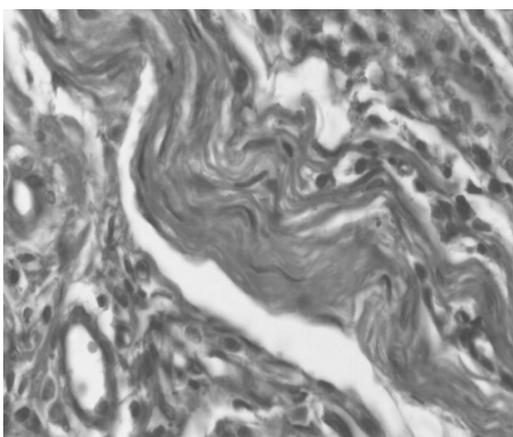
Через 3 месяца после имплантации в условиях инфицирования васкуляризация искусственного протеза и бедренной вены была более выраженной, чем в стенке подкожной вены ( $p = 0,039$ ) (рисунки 5.6–5.9). Количество иммунокомпетентных клеток в мезенхимально-стромальном компоненте искусственного протеза, большой подкожной вены и бедренной вены через 3 месяца после имплантации в условиях инфицирования было больше, чем через 6 месяцев после имплантации без инфицирования ( $p=0,039$ ). Вокруг сосудов микроциркуляторного русла встречались макрофаги, лимфоциты и единичные плазмоциты. Среди иммунокомпетентных клеток преобладали макрофаги и лимфоциты. Количество макрофагов и лимфоцитов было меньше в стенке бедренной вены, чем в ИП и большой подкожной вене.



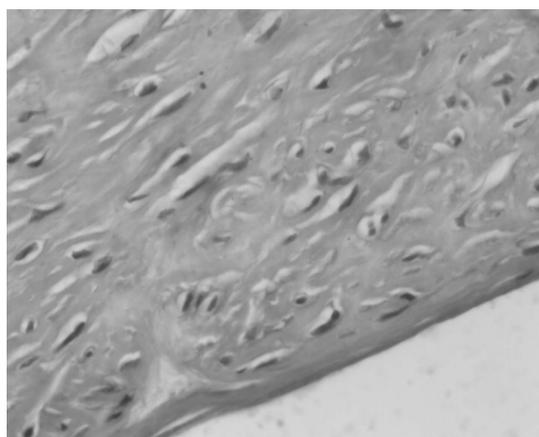
**Рисунок 5.6** — Оценка степени васкуляризации искусственного протеза через 3 месяца после имплантации в условиях инфицирования: определение площади сосудов микроциркуляторного русла наружной оболочки по экспрессии фактора фон Виллебранда (FVIII), ИГХ-реакция.  $\times 400$



**Рисунок 5.7** — Определения периметра сосудов микроциркуляторного русла перимизия ГВБ через 3 месяца после протезирования в условиях потенциального инфицирования. Иммуногистохимическая окраска с FVIII.  $\times 400$ .

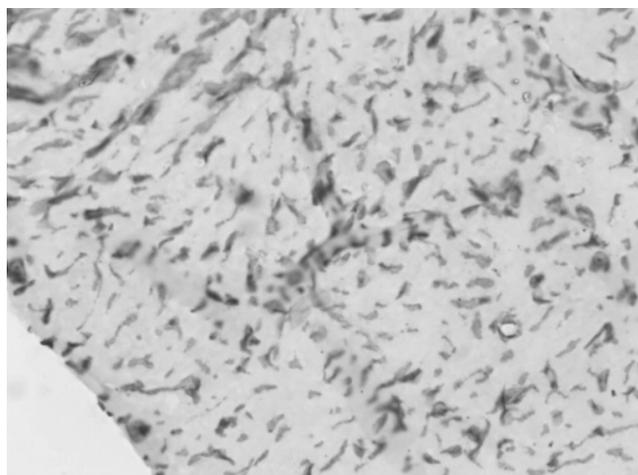


**Рисунок 5.8** — Васкуляризация и фиброз поверхностной вены через 3 месяца после имплантации в условиях инфицирования. Окраска по Ван Гизон.  $\times 400$

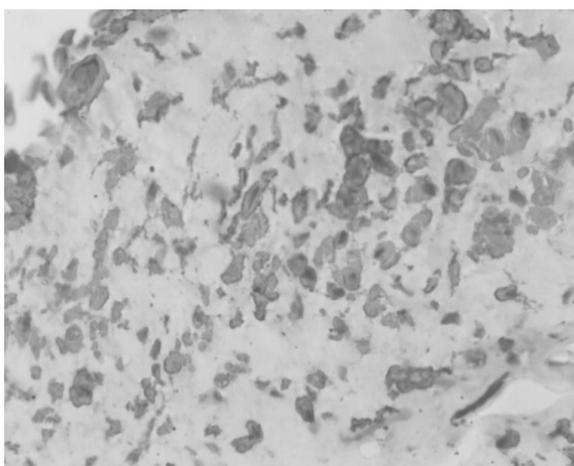


**Рисунок 5.9** — Васкуляризация и бедренной вены через 3 месяцев после имплантации в условиях инфицирования. Окраска по Ван Гизон.  $\times 400$

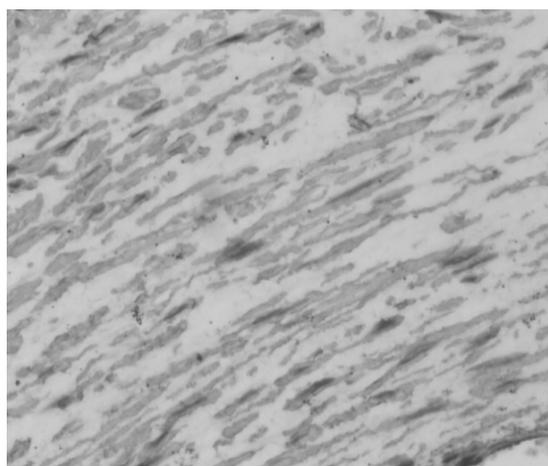
Суммарная площадь гладкомышечных клеток в стенке бедренной вены была большей, чем в искусственном протезе и большой подкожной вене ( $p=0,048$ ) (рисунки 5.10–5.12).



**Рисунок 5.10 — Экспрессия гладкомышечного актина (SMA) в стенке искусственного протеза через 3 месяца после протезирования без инфицирования( ИГХ реакция). ×400**



**Рисунок 5.11 — Экспрессия актина в подкожной вене через 3 месяца после протезирования без инфицирования. ×400**

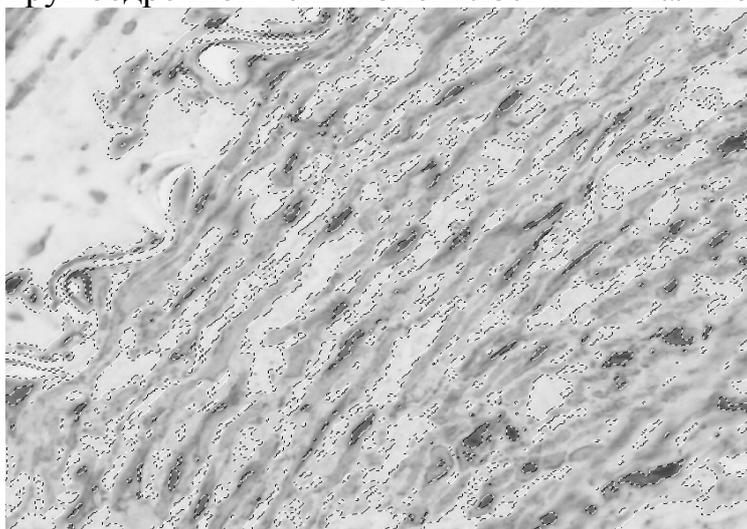


**Рисунок 5.12 — Экспрессия актина (SMA) в бедренной вене через 6 месяцев после протезирования без инфицирования. ×400**

При сравнительном анализе инфицированной и неинфицированной групп мы выяснили, что толщина стенки кондуита была максимальной в случае глубокой вены бедра, а минимальной у искусственного протеза, причем это было справедливо для обеих групп. Площадь ядер эндотелия была в группе неинфицированных собак наибольшей в глубокой вене бедра, а минимальной — у большой подкожной вены, тогда как при инфицировании наибольшая активность репаративных процессов наблюдалась в большой подкожной вене, а минимальная — в искусственном протезе.

Площадь гладкомышечных клеток в обеих группах была максимальной в бедренной вене (рисунок 5.13), а минимальной — в псевдоинтима искусственного протеза, причем инфицирование в наименьшей степени отразилось на бедренной вене.

На этом сроке наблюдений во всех группах наибольшее количество иммунокомпетентных клеток наблюдалось в искусственном протезе, а минимальное — в бедренной вене, причем при инфицировании количество макрофагов вокруг бедренной вены изменилось минимально.



**Рисунок 5.13 — Оценка суммарной площади гладкомышечных волокон в стенке ГВБ по ИГХ-экспрессии гладкомышечного актина через 3 месяца после протезирования в условиях потенциального инфицирования. ×400**

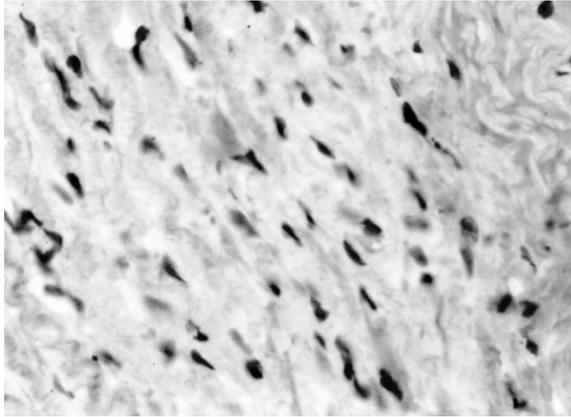
Результаты морфометрической обработки через 6 месяцев после начала эксперимента приведены в таблице 5.3. На этом сроке исследования при сравнении обеих групп мы выявили следующие закономерности: толщина стенки в неинфицированной группе была максимальной у бедренной вены, а минимальной у протеза, а при инфицировании наибольшая толщина была у искусственного протеза, а наименьшая — у большой подкожной вены, что позволяет сделать вывод о бурном росте псевдоинтимы и перипротезной капсулы искусственного кондуита в присутствии инфекции. Площадь ядер эндотелия была максимальной в протезе, а минимальной — в подкожной вене, причем, в отличие от остальных графтов, интенсивность репаративных процессов в бедренной вене снизилась в присутствии бактерий.

Интенсивность пролиферации эндотелия, оцениваемая по экспрессии по Ki67, также была максимальной в протезе, а минимальной в подкожной вене. При этом этот показатель для бедренной вены снизился в инфицированной группе, тогда как в остальных объектах наблюдалось обратное (рисунки 5.14–5.15).

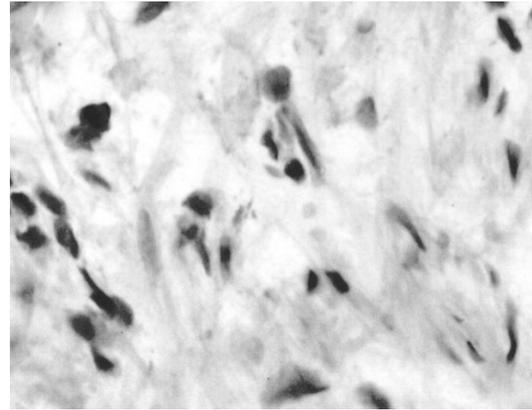
Васкуляризация в обеих группах была наибольшей в протезе, а минимальной в подкожной вене (рисунок 5.16).

Таблица 5.3 — Результаты исследования через 6 месяцев после начала эксперимента

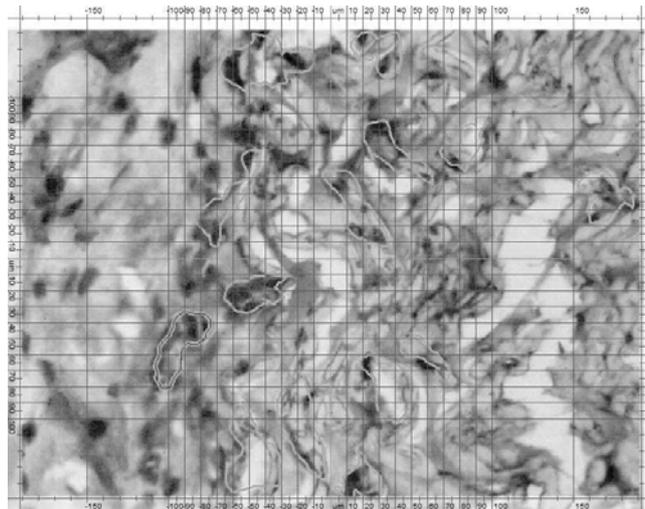
| Показатели   | Искусственный протез неинф. | Искусственный протез инф. | Большая подкожная вена неинф. | Большая подкожная вена инф. | Бедренная вена неинф. | Бедренная вена инф. |
|--|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Толщина стенки сосуда, мкм   | 834,51 ± 89,15              | 1583,61 ± 267,85          | 1194,81 ± 158,5               | 1474,81 ± 264,2             | 1456,59 ± 266,48      | 1511,34 ± 258,5     |
| Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>   | 69,58 ± 7,48                | 71,57 ± 7,98              | 43,55 ± 5,45                  | 53,55 ± 4,46                | 62,3 ± 9,45           | 61,34 ± 9,69        |
| Васкуляризация, % от площади стенки сосуда   | 8,99 ± 3,12                 | 9,25 ± 3,12               | 4,9 ± 1,12                    | 6,7 ± 1,12                  | 7,15 ± 1,14 %         | 8,16 ± 1,78 %       |
| Пролиферация эндотелия, поКi67 %   | 2,77 ± 0,85                 | 3,57 ± 0,86               | 4,56 ± 1,18 %                 | 4,66 ± 1,12 %               | 6,45 ± 1,85           | 4,84 ± 1,88         |
| Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %   | 16,45 ± 3,92                | 26,35 ± 4,24              | 27,14 ± 4,12                  | 32,31 ± 4,82                | 39,43 ± 5,12          | 41,35 ± 5,69        |
| Количество лимфоцитов вокруг микро-сосудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения  | 19,61 ± 3,84                | 21,51 ± 3,99              | 15,15 ± 3,02                  | 17,35 ± 3,45                | 12,77 ± 3,92          | 14,49 ± 3,98        |
| Количество плазмоцитов вокруг микро-сосудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения | 4,52 ± 0,99                 | 5,32 ± 0,91               | 3,59 ± 0,95                   | 4,56 ± 0,98                 | 2,62 ± 0,81           | 3,12 ± 0,98         |
| Количество макрофагов вокруг микро-сосудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения  | 39,68 ± 6,42                | 41,58 ± 6,67              | 34,25 ± 5,14                  | 35,34 ± 5,28                | 31,16 ± 5,68          | 33,26 ± 5,68        |



**Рисунок 5.14 — Оценка степени пролиферации клеток эндотелия, определяемая по экспрессии протеина Ki-67 в интима ГБВ через 6 месяцев после протезирования в условиях инфицирования. ИГХ реакция с АТ к .SMA. ×600**



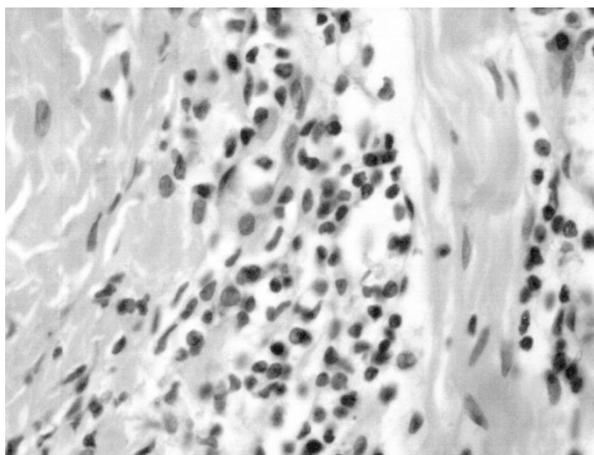
**Рисунок 5.15 — Оценка степени пролиферации клеток эндотелия, определяемая по экспрессии протеина Ki-67 в интима протеза через 6 месяцев после протезирования в условиях инфицирования. ИГХ реакция с АТ к Ki-67. ×400**



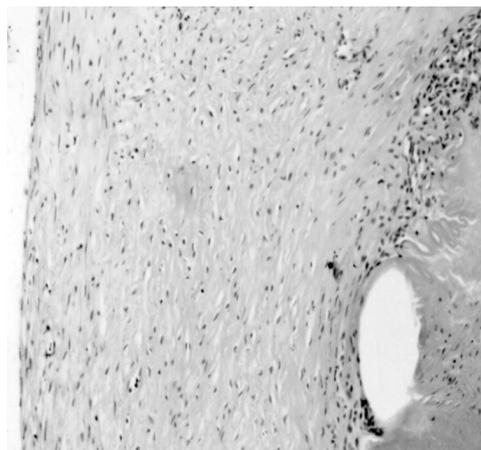
**Рисунок 5.16 — Оценка степени васкуляризации протеза, определяемая по площади сосудов микроциркуляторного русла. Границы сосудов определяются по экспрессии протеина von Willebrand Factor VIII в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла интимы протеза через 6 месяцев после протезирования в условиях инфицирования. ИГХ реакция с АТ к von Willebrand Factor VIII. ×400**

Площадь гладкой мускулатуры была максимальной в бедренной вене, а минимальной — в искусственном протезе, причем наибольшая динамика была у протеза, а наименьшая — у бедренной вены.

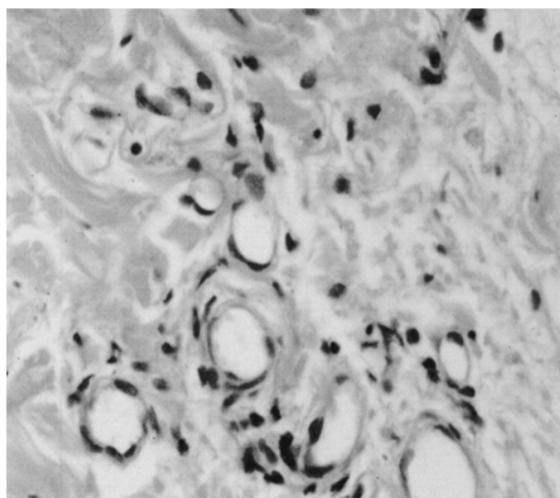
Наиболее высокое содержание иммунокомпетентных клеток всех определяемых видов во всех группах было вокруг эксплантата, тогда как минимум лимфоцитов был зарегистрирован вокруг подкожной вены, а плазмочитов и макрофагов — вокруг бедренной (рисунки 5.17–5.19).



**Рисунок 5.17 — Воспалительная инфильтрация в наружной оболочке искусственного протеза через 6 месяцев после протезирования в условиях инфицирования. Вокруг сосудов микроциркуляторного русла определяются лимфоциты с примесью макрофагов и плазмоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. ×400**



**Рисунок 5.18 — Воспалительная инфильтрация в БПВ через 6 месяцев после протезирования в условиях инфицирования. Вокруг сосудов микроциркуляторного русла определяются лимфоциты с примесью макрофагов и плазмоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. ×100**



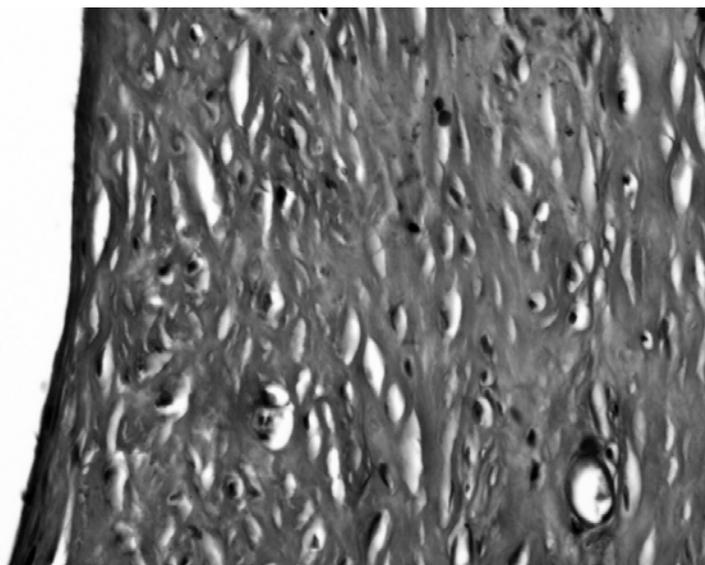
**Рисунок 5.19 — Воспалительная слабо выраженная инфильтрация в ГБВ через 6 месяцев после протезирования в условиях инфицирования. Вокруг сосудов микроциркуляторного русла определяются единичные лимфоциты с примесью макрофагов и плазмоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. ×400**

Результаты исследования через 9 месяцев после имплантации без инфицирования приведены в таблице 5.4 и были следующими: толщина стенки искусственного протеза через 9 месяцев была несколько больше, чем через 6 месяцев, но при этом отмечались фиброзные изменения (рисунок 5.20), уменьшение васкуляризации по сравнению с большой подкожной ве-

ной и бедренной веной ( $p = 0,041$ ). В то же время были выражены признаки ремоделирования и инволюции новообразованной соединительной ткани по периметру и в порах полимерного искусственного протеза: липоматоз соединительнотканых вставлений, истончение капсулы, формирующейся по периферии искусственного протеза, редукция новообразованных капилляров.

Таблица 5.4 — Результаты исследования через 9 месяцев после начала эксперимента

| Показатели  | Искусственный протез неинф. | Искусственный протез инф. | Большая подкожная вена неинф. | Большая подкожная вена инф. | Бедренная вена неинф. | Бедренная вена инф. |
|---|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Толщина стенки сосуда, мкм  | 1358,68 ± 165,25            | 1785,89 ± 175,25          | 1677,94 ± 246,5               | 1695,92 ± 45                | 1589,59 ± 275,58      | 1658,25 ± 74,18     |
| Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>  | 105,16 ± 14,46              | 121,26 ± 12,28            | 124,56 ± 7,15                 | 128,49 ± 7,35               | 118,6 ± 9,69          | 119,5 ± 9,45        |
| Васкуляризация, % от площади стенки сосуда  | 5,52 ± 0,89                 | 5,61 ± 0,92               | 4,7 ± 0,62                    | 4,9 ± 0,85                  | 6,37 ± 1,94%          | 7,24 ± 1,98%        |
| Пролиферация эндотелия, по Ki67%  | 1,79 ± 0,65                 | 5,92 ± 0,85               | 4,26 ± 1,18%                  | 5,28 ± 1,29%                | 5,84 ± 1,19           | 5,11 ± 1,46         |
| Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %  | 17,43 ± 3,82                | 19,53 ± 4,12              | 28,18 ± 4,52                  | 32,28 ± 4,68                | 32,44 ± 5,85          | 48,54 ± 5,96        |
| Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения  | 17,61 ± 3,75                | 24,51 ± 3,95              | 14,15 ± 3,45                  | 17,15 ± 3,45                | 11,79 ± 3,98          | 12,59 ± 3,28        |
| Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения | 3,42 ± 0,26                 | 4,42 ± 0,21               | 2,89 ± 0,85                   | 3,59 ± 0,65                 | 2,78 ± 0,86           | 2,48 ± 0,26         |
| Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения  | 26,56 ± 6,56                | 28,56 ± 6,56              | 21,25 ± 5,54                  | 22,35 ± 5,68                | 18,16 ± 5,88          | 19,46 ± 5,28        |



**Рисунок 5.20 — Васкуляризация и фиброзные изменения искусственного протеза со стороны эндотелия через 9 месяцев после имплантации без инфицирования. Окраска по Ван Гизон. ×400**

Наиболее оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в бедренной вене. Дистрофические изменения, фиброз и метахромазия сосудистых структур также были менее выражены в бедренной вене по сравнению с искусственным протезом и большой подкожной веной ( $p = 0,051$ ).

По данным исследования, через 9 месяцев после имплантации в условиях инфицирования, наиболее оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки имплантируемых сосудов, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в бедренной вене. Дистрофические изменения, фиброз и метахромазия сосудистых структур также были менее выражены в бедренной вене по сравнению с искусственным протезом и большой подкожной веной ( $p = 0,049$ ).

При сравнительном анализе исследуемых групп мы выяснили, что в неинфицированной группе наибольшей толщиной обладала большая подкожная вена, а наименьшей — протез, в то время как у инфицированных животных самой большой была стенка искусственного протеза, причем эта разница между группами была максимальной среди сравниваемых кондуитов, а наименьшей толщиной обладала бедренная вена.

Наибольшей пролиферативной активностью, судя по площади ядер эндотелия на этом сроке среди всех групп обладала подкожная вена, тогда как среди неинфицированной группы наименьшее значение этого показателя было у протеза, а в инфицированной — у бедренной вены.

При оценке пролиферации по Ki67 максимальные значения были у инфицированного протеза, причем обращает на себя внимание тот факт,

что разница значений для него между группами была около 3 раз, тогда как для большой подкожной вены этот показатель практически не изменился, а для бедренной вены вследствие инфицирования он снизился.

Наибольшая площадь лейомиоцитов была в бедренной вене, наименьшая — в протезе, причем примечательно, что наибольшее увеличение площади в связи с инфицированием отмечалось у бедренной вены.

В обеих группах все определяемые в ходе исследования иммунокомпетентные клетки наиболее тесно скапливались вокруг искусственного протеза, а наименьшее их количество было зарегистрировано в бедренной вене, причем для протеза была отмечена наибольшая разница в содержании лимфоцитов у инфицированных и неинфицированных животных.

Результаты морфометрической обработки через год после начала эксперимента приведены в таблице 5.5. Через 12 месяцев после имплантации без инфицирования толщина стенки искусственного протеза была несколько меньше, чем через 9 месяцев ( $p = 0,034$ ), при этом определялись фиброзные изменения, уменьшение васкуляризации по сравнению с большой подкожной веной и бедренной веной ( $p = 0,023$ ). Количество иммунокомпетентных клеток в мезенхимально-стромальном компоненте искусственного протеза, большой подкожной вены и бедренной вены через 12 месяцев после имплантации в условиях инфицирования было наименьшим среди всех сроков ( $p = 0,049$ ). Максимальная толщина стенки была у бедренной вены, минимальная — у искусственного протеза, при этом примечательно, что для всех тканей на этом сроке при инфицировании толщина была меньше, чем без него.

Максимальная пролиферативная активность эндотелия при оценке по площади ядер эндотелия была во всех группах у бедренной вены, а минимальной — у искусственного протеза. При оценке этого параметра по Ki 67 были получены аналогичные заключения, причем достоверное значительное увеличение при межгрупповом сравнении значений существовало только для протеза.

Наибольшая васкуляризация отмечалась у бедренной вены, а минимальная — у искусственного протеза, причем обращает на себя внимание тот факт, что при инфицировании васкуляризация протеза увеличилась, а бедренной вены — уменьшилась. По-видимому, это свидетельствует о затихании иммунного ответа в случае бедренной вены и об его всплеске в случае с эксплантатом.

Площадь гладких миоцитов была наибольшей в бедренной вене, наименьшей — в искусственном протезе. Примечательно, что гладкая мускулатура в инфицированном протезе была впервые за время наблюдения менее выражена, чем в неинфицированном, что может свидетельствовать о более раннем начале дегенерации псевдоинтимы вследствие инфицирования.

Таблица 5.5 — Результаты исследования через 12 месяцев после начала эксперимента

| Показатели  | Искусственный протез неинф. | Искусственный протез инф. | Большая подкожная вена неинф. | Большая подкожная вена инф. | Бедренная вена неинф. | Бедренная вена инф. |
|---|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Толщина стенки сосуда, мкм  | 1248,68 ± 175,5             | 996,85 ± 154,26           | 1567,74 ± 256,6               | 1214,29 ± 248,68            | 1479,49 ± 265,68      | 1383,15 ± 295,68    |
| Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>  | 91,15 ± 15,26               | 111,15 ± 18,69            | 109,26 ± 8,45                 | 116,15 ± 7,26               | 102,5 ± 5,89          | 114,28 ± 9,65       |
| Васкуляризация, % от площади стенки сосуда  | 5,62 ± 0,99                 | 6,12 ± 0,49               | 6,5 ± 0,72                    | 5,69 ± 0,68                 | 7,87 ± 1,96%          | 7,69 ± 1,89%        |
| Пролиферация эндотелия, поКі67%   | 1,91 ± 0,85                 | 3,95 ± 0,65               | 3,21 ± 1,28%                  | 5,11 ± 1,18%                | 2,75 ± 1,29           | 4,12 ± 1,19         |
| Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %  | 19,34 ± 3,94                | 18,44 ± 3,64              | 25,18 ± 5,12                  | 27,19 ± 5,42                | 33,54 ± 5,65          | 35,44 ± 5,85        |
| Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения  | 15,51 ± 3,88                | 17,51 ± 3,18              | 14,29 ± 3,65                  | 19,86 ± 3,95                | 10,49 ± 3,46          | 16,19 ± 3,28        |
| Количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения | 3,14 ± 0,15                 | 3,24 ± 0,15               | 2,89 ± 0,85                   | 2,49 ± 0,65                 | 2,16 ± 0,88           | 2,11 ± 0,48         |
| Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения  | 21,16 ± 5,46                | 23,25 ± 5,48              | 15,15 ± 4,24                  | 16,15 ± 4,24                | 12,26 ± 4,28          | 13,25 ± 4,18        |

Максимальное содержание иммунокомпетентных клеток наблюдалось вокруг инфицированного протеза, а минимум во всех группах — вокруг бедренной вены, причем лимфоцитов вокруг нее при инфицировании было существенно больше, в отличие от плазмочитов и макрофагов.

Сравнительный анализ динамики морфо-функциональных изменений при включении в артериальный кровоток различных видов кондуитов показал:

1. Максимальная толщина стенки кондуитов во всех случаях определялась в срок 9 месяцев, после чего наступала инволюция. При этом наи-

более стабильное поведение с наименьшей динамикой независимо от присутствия инфекции продемонстрировала бедренная вена, тогда как подкожная вена и искусственный протез вели себя сходно: при отсутствии инфекции толщина стенки обоих кондуитов оставалась практически неизменной, после чего наступало увеличение этого параметра к 9 месяцам, сопровождающееся уменьшением толщины к году после имплантации, в то время как при наличии инфекционного агента толщина как протеза, так и подкожной вены постоянно росла (рисунок 5.21).

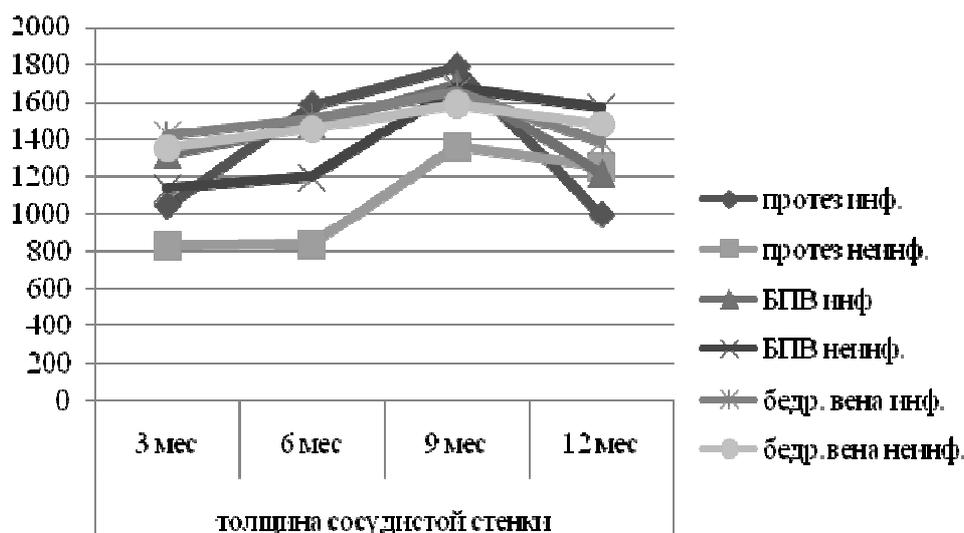


Рисунок 5.21 — Динамика толщины сосудистой стенки

2. Площадь гладкомышечной мускулатуры незначительно увеличивалась в случае неинфицированных сегментов подкожной вены и искусственного протеза. У всех остальных изучаемых кондуитов с течением времени толщина мышечной оболочки уменьшалась (рисунок 5.22).

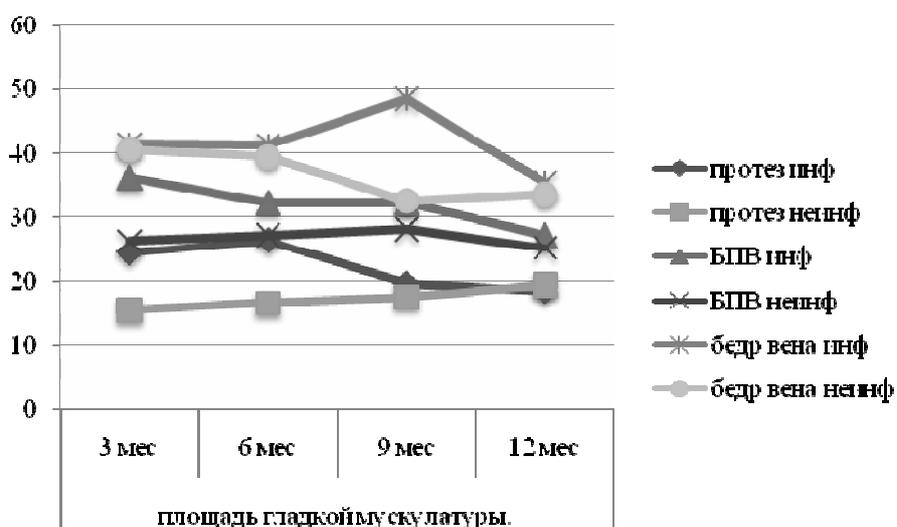


Рисунок 5.22 — Изменение площади лейомиоцитов

3. Вазкуляризация в процентном отношении к стенке сосуда увеличилась до 6 месяцев, после чего к 9 месяцам наступал спад, который в последствии сменялся ростом. Спад в срок 9 месяцев, по всей видимости, происходил из-за более быстрого роста невазуляризованных структур сосудистой стенки, приводивших к пику толщины сосудов в этом сроке. Количество иммуно-компетентных клеток в случае протеза и неинфицированных ауто трансплантатов постепенно снижалось на всем сроке наблюдения, тогда как при инфицировании ауто трансплантатов лимфоцитарная инфильтрация усиливается, причем это наиболее выражено в срок с 9 до 12 месяцев (рисунок 5.23).

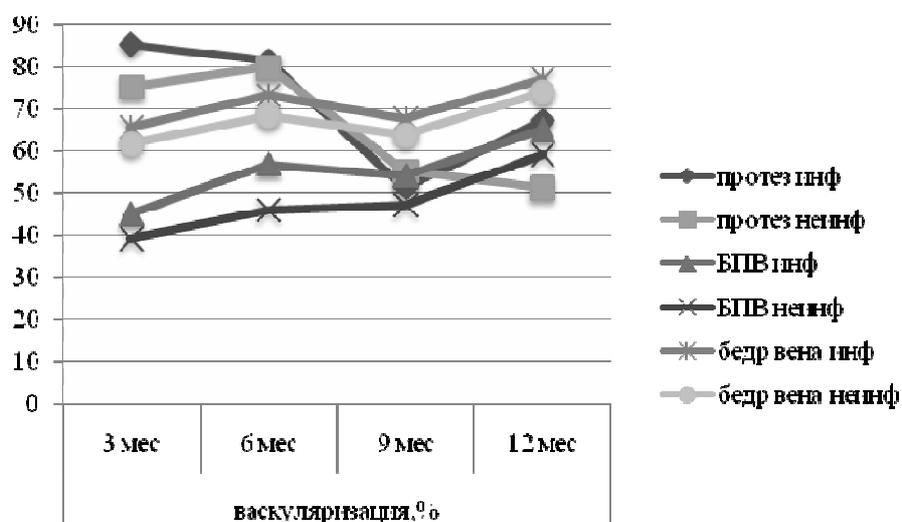


Рисунок 5.23 — Изменение вазкуляризации сосудистой стенки

4. Динамика экспрессии протеина Ki-67 (рисунок 5.24) в клетках эндотелия аналогична динамике количества лимфоцитов.

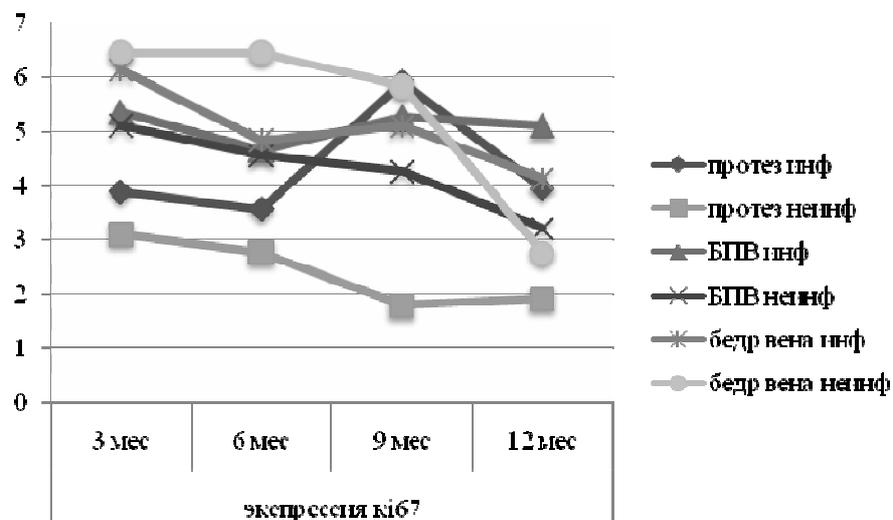


Рисунок 5.24 — Динамика экспрессии Ki-67 в клетках эндотелия

5. Площадь ядер эндотелия снижается с момента имплантации к 6 месяцам, после чего следует рост к 9 месяцам, за которым следует плавный спад. Увеличение площади к 9 месяцам совпадает с пиком роста толщины стенки изучаемых кондуитов (рисунок 5.25).

Таким образом, наиболее рискованным с точки зрения развития осложнений, связанных с гиперплазией интимы, является срок 9 месяцев после имплантации, после чего риск уменьшается. Бедренная вена наименее склонна к гиперплазии интимы и связанными с этим осложнениями, тогда как риск гиперплазии для неинфицированных подкожной вены и протеза возникает в срок 9 месяцев.

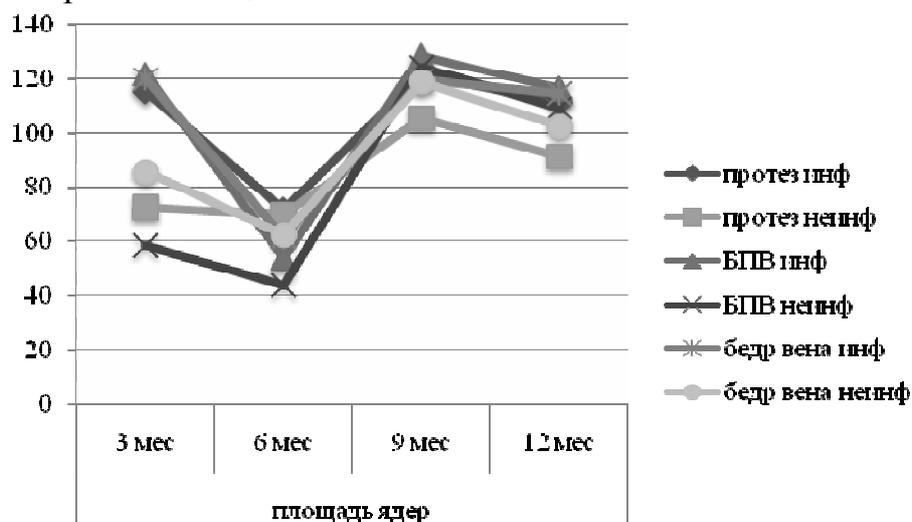


Рисунок 5.25 — Изменение площади ядер эндотелиоцитов

Вероятно, разрастание интимы к 9 месяцам в сочетании с ухудшением васкуляризации может приводить к нарушению функционирования эндотелия и, в частности, к депрессии выработки антитромбогенных факторов, что, в сочетании с уменьшением диаметра просвета, увеличивает вероятность тромбозов. Однако это соображение в части, касающейся факторов эндотелия, требует дальнейшего изучения.

## 5.5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ

Ни один из существующих в настоящее время протезов не является универсальным и выбор адекватного кондуита осуществляется индивидуально в зависимости от ситуации. В таблице 5.6 приведены существующие заменители сосудов и показания к их применению.

Таблица 5.6 — Протезы сосудов и показания к их применению

| Показания к применению                            | Тип протеза      |      |                  |                    |               |         |        |            |
|---|------------------|------|------------------|--------------------|---------------|---------|--------|------------|
|   | биологические    |      |                  |                    | искусственные |         |        |            |
|   | аутотрансплантат |      | аллотрансплантат | гетеротрансплантат | текстильный   |         |        | Нетекстиль |
|   | артерия          | вена |                  |                    | пупочная вена | телячий | дакрон |            |
| вязаный   |                  |      | тканый           | тканый             |               |         | ПТФЭ   |            |
| Грудная аорта или разрыв аневризмы                |                  |      |                  |                    |               | О       | О      | А          |
| Инфраренальная аорта                              |                  |      |                  |                    | О             | А       | А      | А          |
| Аортовисцеральный сегмент                         | О                | О    | А                |                    | А             |         |        | А          |
| Бедренно-подколенный сегмент                      |                  | О    | А                |                    | А             |         |        | А          |
| Бедренно-заднеберцовый сегмент                    |                  | О    | А                |                    |               |         |        | А          |
| Подмышечно-бедренный сегмент                      |                  |      |                  |                    | О             |         |        | О          |
| Бедренно-бедренный сегмент                        |                  |      |                  |                    | О             |         |        | О          |
| Экстраторакальное шунтирование сосудов дуги аорты |                  |      |                  |                    | О             |         |        | О          |
| Коронарные артерии                                |                  | О    |                  |                    |               |         |        |            |
| Артериовенозная фистула                           |                  |      | А                | О                  | А             |         |        | О          |
| Сонные артерии                                    | О                | О    |                  |                    | А             |         |        | А          |
| Вмешательства на венах                            |                  | О    |                  |                    | А             |         |        | А          |

*Примечание.* О — оптимально, А — альтернатива.

Аутоартерия является практически идеальным заменителем сосудов [116]. К сожалению, только очень ограниченное количество артерий большого калибра в организме можно изъять для последующей трансплантации без серьезных последствий, что существенно ограничивает их применение, делая аутоартерию доступной только для коротких сегментарных реконструкций сосудов малого и среднего калибра [117]. С другой стороны, аутовена, особенно большая подкожная вена, обычно доступна для более об-

ширных реконструкций. Несмотря на наличие медиальнофиброзной и интимальной пролиферации, а также дегенерации при длительном использовании, большая подкожная вена признана надежным и исключительно долгоживущим заместителем, особенно при реконструкциях сосудов конечностей [118, 119]. К сожалению, у 30–40 % пациентов большая подкожная вена либо отсутствует, либо неадекватна по размеру, либо плохого качества: возникает необходимость поиска альтернативного шунта [120, 121]. Относительно недавно произошло возрождение интереса к использованию подкожных вен «in situ» для реконструкций сосудов нижних конечностей. Это направление дало в результате не только увеличение утилизации (более 90 %) вен, но также улучшило отдаленные результаты [80, 122].

Протезы, как из пупочной вены, так и из телячьих гетеротрансплантатов, доступны любой длины, однако их диаметр составляет от 5 до 8 мм, что обуславливает их использование только для реконструкций сосудов малого и среднего калибров. Поскольку они не содержат живых элементов, то постепенно теряют эластичность по мере замещения коллагеном реципиента. Телячий гетеротрансплантат изначально использовался во множестве клинических ситуаций. Однако, в силу частых поздних осложнений его применение в сосудистой хирургии ограничено. Применение вены пупочного канатика показывает в настоящее время отличные результаты, однако количество материалов, касающихся отдаленных результатов, ограничено, что не позволяет с уверенностью утверждать, удастся ли этому кондукту избежать судьбы телячьего гетеротрансплантата.

Несмотря на то, что ПТФЭ широко использовался для реконструкций сосудов малого и среднего калибра, относительно недавнее появление бифуркационных протезов позволило его использовать при реконструкциях аорты, особенно в случае разрыва аневризм. Также этот протез популярен при создании артериовенозных шунтов для гемодиализа [123].

Выбор протеза основывается не только на его физических характеристиках, но и на клинических данных. Крайне важным является размер сосуда, который предстоит шунтировать или протезировать. Поскольку на настоящий момент не найден аутоотрансплантат, подходящий для реконструкций аорты или полых вен, то возникает необходимость использования искусственных протезов, которые в силу большого диаметра и высокой скорости кровотока демонстрируют удовлетворительные результаты. Напротив, вследствие частых тромбозов большинства синтетических протезов при реконструкциях сосудов малого калибра, оптимальным для таких ситуаций является использование аутокани.

Применение протезов избыточного диаметра приводит к образованию избыточного слоя фибрина внутри просвета, ухудшенному приживлению и увеличению частоты тромбозов протеза [98, 124]. Таким образом, важней-

шей задачей хирурга является выбор протеза, достаточно большого по диаметру, чтобы пропустить увеличенный объем крови при реактивной гиперемии, но вместе с тем достаточно малого, чтобы обеспечить достаточную скорость кровотока в покое, что позволит избежать образования избыточного фибрина. Ряд исследований демонстрирует, что эта скорость тромботического порога варьирует в зависимости от материала протеза и времени, прошедшего после имплантации [123, 125]. В настоящее время не существует синтетической поверхности, резистентной к низкоскоростному кровотоку, в отличие от выстланных эндотелием аутососудов, что обуславливает применение последних в ситуациях, когда отток ограничен.

Также необходимо учитывать возраст пациента. Протезы для детей и подростков должны быть способны расти. В таких ситуациях максимально широко должны использоваться аутокани.

Ограничение времени операции также может влиять на выбор протеза. Пожилые больные с тяжелой сопутствующей патологией могут не перенести увеличения времени операции. В таких обстоятельствах предпочтителен искусственный протез, применение которого позволяет сэкономить время на взятии аутовены.

В присутствии инфекции или обширного загрязнения раны, что часто бывает при сосудистой травме, следует избегать использования искусственных протезов из-за риска инфицирования [126, 127].

## ГЛАВА 6. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИСКУССТВЕННЫХ ПРОТЕЗОВ

### 6.1. ИНФЕКЦИЯ ПРОТЕЗОВ

Инфекция сосудистых протезов является одной из наиболее сложных и опасных проблем, с которыми сталкивается сосудистый хирург. Пациенты, нуждающиеся в хирургическом пособии на сосудах, часто пожилого возраста, находящиеся в тяжелом состоянии и имеющие множественную сопутствующую патологию. В силу этих причин они часто не в состоянии перенести повторные обширные и сложные хирургические вмешательства, обычно необходимые для решения этих проблем. Консервативное лечение, основанное на специфической антибиотикотерапии, редко приносит эффект, поскольку для эрадикации инфекции, как правило, необходимо полное удаление инфицированных сосудистых структур. Немедленное восстановление кровотока в конечностях, что достигается либо путем экстраанатомического шунтирования, либо путем замены кондуита для минимизации риска рецидива инфекции, представляет собой еще одну сложную задачу и часто является серьезным экзаменом для оперирующего хирурга. Несмотря на огромный прогресс в лечении сосудистых инфекций, инвалидность и смертность населения от указанной патологии все еще остается самой высокой среди заболеваний сосудов [128, 129, 130].

#### *Патогенез*

Сосудистые протезы являются инородными телами, которые могут быть инфицированы либо первично во время имплантации, либо вторично — гематогенным, лимфогенным или контактным путем. Общая частота встречаемости клинически выраженного инфицирования кондуитов зависит от анатомической области. Аортальные протезы, расположенные в грудной или брюшной полости, инфицируются редко: в 0,5–2 % случаев [129]. Частота значительно возрастает (от 2 до 6 %) в случае расположения анастомозов на бедре (аорто-бедренное, бедренно-бедренное или бедренно-подколенное шунтирование) [131, 132]. При этом летальность составляет около 75 % при вовлечении аортального сегмента, а 75 % выживших пациентов остаются с ампутированными конечностями [133].

Некоторые особенности паховой области являются предрасполагающими к потенциальному инфицированию. Пах — это относительно грязная область, которую сложно очистить полностью и поэтому разрезы в этом месте часто склонны к развитию инфекции и проблемам с заживлением.

Вертикальный разрез пресекает паховую складку и имеет тенденцию к расхождению краев раны, а у тучных пациентов к тому же скрываются под влажными кожными складками. Более того, в процессе доступа к бедренной артерии часто пересекаются поверхностные паховые лимфатические

сосуды и узлы, содержащие бактерии, которые, не будучи лигированы, обеспечивают обильную лимфоррею в области сосудистого протеза. Потенциальными источниками бактериального заражения при этих обстоятельствах служат открытые ишемические язвы, некрозы пальцев и раны других локализаций, такие как промежность и перианальная область, которые дренируются через паховые лимфоузлы. Другим фактором, усиливающим значение пахового разреза в этиологии инфицирования сосудистого протеза, является транзиторная местная ишемия при пережатии аорты, что делает эту рану еще более восприимчивой к инфекции.

Многие авторы придерживаются мнения, что большинство случаев инфицирования сосудистых протезов происходит во время операции [129, 130, 134]. Несмотря на сложности с получением прямых доказательств этой гипотезы, преобладание *staph. epidermidis* среди инфекционных агентов подтверждает это предположение [135–138]. Колонизация слизистых носовой, орофарингеальной и гастроинтестинальной областей также является потенциальным источником бактеремии и контаминации *staph. epidermidis* и другими коагулазо-негативными микроорганизмами [138].

Также широко обнаруживается присутствие *staph. aureus* и другой нозокомиальной микрофлоры, что указывает на заражение извне. Другим интраоперационным источником инфицирования является кишечная флора при нарушении целостности кишечника, либо при симультантном проведении хирургического вмешательства на желудочно-кишечном тракте. Ламинарные тромбы, выстилающие внутренний просвет аневризм, также могут служить источниками инфицирования и в 10 % случаев при культивировании содержимого аневризмы в них обнаруживаются бактерии. Наиболее часто выделяется *staph. epidermidis* [139, 140].

Источниками инфицирования искусственного сосудистого протеза в послеоперационном периоде могут являться раневые осложнения и инфекции мочевыводящих путей. Раннее и позднее обсеменение протеза может происходить во время транзиторной бактеремии при отдаленных не агрессивных инфекционных заболеваниях или при стоматологических процедурах.

Хотя наиболее частыми находками при культивировании микрофлоры с поверхности инфицированных протезов являются бактерии, иногда обнаруживаются менее распространенные микроорганизмы, такие как грибы и микобактерии. Наиболее часто выявляемым в современных исследованиях патогеном является *staph. epidermidis*, превосходящий по распространенности инфицирование *staph. aureus* в 2 раза. Все чаще обнаруживаются грамм-негативные и полимикробные инфекции, хотя они остаются все еще менее распространенными, чем грамм-позитивные. Во многих случаях при микробиологическом исследовании возбудитель не выделяется, несмотря на убедительные местные признаки инфекции, включая свободно лежащий в макроскопически гнойном отделяемом сосудистый про-

тез [141]. Эти случаи наиболее вероятно вызваны присутствием *staph. epidermidis* или других малоагрессивных микроорганизмов, которые подверглись периоперационному действию антибиотиков во время забора материала для микробиологического исследования и требуют изолированных микробиологических методов для получения роста. По литературным данным [142], эффективными способами улучшения качества диагностики *staph. epidermidis* были признаны ультразвуковое измельчение инфицированного протеза, рост на среде, содержащей трипсиновый соевый бульон, и пролонгированная культивация в течении нескольких дней.

Присутствие инородного тела, такого как имплантированный протез, повышает риск инфекции. Ранние исследования показали, что для образования абсцесса в области подкожной шелковой лигатуры необходимо всего лишь  $10^2$  микробных тел *staph. aureus*, тогда как для формирования абсцесса в коже без инородных тел необходимо уже  $10^6$  микробных тел *staph. aureus*. Причины, по которым инородные материалы склонны к инфицированию, включают физико-химические свойства этих материалов, ухудшение системы защиты организма хозяина и специальные свойства бактерий, которые стимулируют их рост в присутствии чужеродного материала [143].

Биологическая реакция на имплантированный сосудистый протез заключается в остром воспалительном ответе на ранних стадиях и его трансформацию в более поздние сроки в фиброзную капсулу или прорастание пористого материала соединительной тканью. Нейтрофилы *in vivo* быстро вступают в контакт с имплантом, при этом преждевременно активируются и быстро теряют способность откликаться на последующие стимулы, такие как присутствие бактерий. При взаимодействии с биоматериалом нейтрофилы быстро теряют способность к продукции супероксида и других активных форм кислорода и становятся относительно бессильными в их бактерицидной деятельности [144, 145].

До известной степени биоматериал становится своего рода приманкой, которая отвлекает нейтрофилы от адекватного ответа на присутствие бактерий в микроокружении. В дополнение ко всему вышесказанному, субстанции, высвобождаемые нейтрофилами при этих обстоятельствах, могут способствовать дисфункции новых нейтрофилов, попадающих в микроокружение [146].

Различные материалы для искусственных сосудистых протезов отличаются в восприимчивости к различным видам микроорганизмов. Высокоструктурированные ткани с грубой поверхностью, например, сделанные из Dacron (тканые или плетеные), являются более уязвимыми к бактериальной адгезии, чем гладкие биоматериалы: политетрафторэтилен (ПТФЭ) или полиуретан [147]. Однако адгезия тромбоцитов, белков плазмы, других компонентов крови *in vivo*, а также различные условия имплантации могут существенно влиять на ответ различных биоматериалов на микроорганизмы, и все биоматериалы могут стать восприимчивыми к инфекции [148, 149].

Основным микроорганизмом, «ответственным» за инфекции всех имплантируемых медицинских материалов и приспособлений, включая сосудистые протезы, является *staph. epidermidis*. Именно этот представитель коагулазо-негативных стафилококков является основной причиной нозокомиальных инфекций и особенно нозокомиальных бактериемий [150]. Этот микроорганизм является вездесущим спутником кожи и обладает относительно медленным ростом и низкой вирулентностью. Из-за этого он вызывает хроническую инфекцию с местными проявлениями но, как правило, без или с незначительными признаками системной реакции. Главным в патогенезе этой инфекции является продукция многослойных биопленок, состоящих из экзополисахаридов, обычно называемых «слизью».

Выработка биопленок имеет место при адгезии *staph. epidermidis* к биоматериалам и обычно происходит, когда микроорганизмы формируют микроколонии [151]. Как адгезия бактерий к полимерным поверхностям, так и друг к другу осуществляется полисахаридными адгезинами, входящими в состав капсулы [151, 152]. Мутантные бактерии, которые не вырабатывают адгезины, теряют клеточный контакт и не вырабатывают биопленки [153]. После выработки биопленки формируют защитное покрытие, делая возможным длительный рост бактерии в относительно благоприятном окружении. В отличие от антибиотиков, бактериальные нутриенты и продукты метаболизма свободно проникают через эти биопленки. Биопленки также уменьшают воспалительные изменения, поражают защиту хозяина и способствуют большей адгезии бактериальных колоний к биоматериалу [154]. Инфекция *staph. epidermidis* имеет тенденцию к персистенции, является рефрактерной к антибиотикам и удаление импланта является необходимым условием для эрадикации этой инфекции.

После контаминации инфекция распространяется по протезу и неизбежно вовлекает места анастомозов. Распад тканей приводит к формированию ложных аневризм, которые являются наиболее частыми первичными проявлениями инфекции протеза. Также нередки тромбозы бранши протеза в случае аорто-бедренного бифуркационного шунтирования. Формирование ложной аневризмы проксимального анастомоза может приводить к контакту с двенадцатиперстной кишкой, формированием аорто-дуоденальной фистулы и развитием катастрофического кровотечения.

Хотя все возбудители инфекций сосудистых протезов вызывают развитие ложных аневризм, они различаются способностями разрушать ткани анастомозов. Грамм-негативные микроорганизмы, такие как *pseudomonas aeruginosa*, *proteus vulgaris* и *e. coli*, обладают наибольшей склонностью переваривать ткани [155]. Эти организмы вырабатывают, например, щелочную протеазу, которая разлагает эластин, коллаген, фибронектин и фибрин. *Staph. epidermidis* и другие коагулазо-негативные стафилококки секретируют протеолитические ферменты. Механизмы, обеспечивающие

вовлечение и активацию протеаз, являются сложными и имеют многоуровневую регуляцию, и, в дополнение к разрушению тканей и формированию ложных аневризм, многие бактерии вырабатывают высоко тромбогенные вещества, вызывающие тромбозы, которые, в свою очередь, также могут быть первым проявлением инфицирования.

#### *Клинические проявления*

Клинические проявления инфекции сосудистого протеза часто не яркие, что затрудняет постановку диагноза. Скорость развития и выраженность симптомов зависит от вида возбудителя. Инфекции, вызванные высоковирулентными микроорганизмами, такими как *staph. aureus* или *pseud. aeruginosa*, проявляются развитием системного воспалительного ответа. Например, пациент, имеющий в анамнезе сосудистую реконструкцию с использованием эксплантата, и жалующийся на персистирующую лихорадку и лейкоцитоз, должен быть расценен как имеющий инфекцию протеза, пока не доказано обратное. Вирулентные микроорганизмы также имеют свойство вызывать более раннее проявление инфекции протеза, при этом промежуток времени между имплантацией протеза и развитием инфекции часто невелик. Самые ранние инфекции протезов, развившиеся в течение недель после операции, часто вызваны раневыми осложнениями с контактным заражением протеза.

Напротив, в случае контаминации низковирулентными бактериями, такими как *staph. epidermidis*, требуются годы до развития клинических признаков [136]. Системные проявления и симптомы при этом часто не выражены. Эти пациенты наиболее часто обращаются по поводу местных проявлений, таких как лигатурные свищи, ложные аневризмы или тромбоз бранши протеза. Они могут жаловаться на субфебрильную лихорадку или общее недомогание при отсутствии проявлений сепсиса. Количество лейкоцитов крови часто в пределах нормы или слегка повышено, тогда как СОЭ часто аномальна. Пациент, обратившийся по поводу ложной аневризмы анастомоза или тромбоза бранши протеза и имеющий увеличенную СОЭ, должен быть расценен как имеющий инфицированный протез.

Пациенты, страдающие от массивного желудочно-кишечного кровотечения из аорто-дуоденальной или аорто-кишечной фистулы, часто имели незначительный по выраженности аналогичный эпизод в течение часов или дней до этого. Эти малые эпизоды являются предвестниками и дают возможность вовремя диагностировать и предотвратить развитие грозного осложнения. У любого пациента с верхним или нижним кровотечением из желудочно-кишечного тракта и имеющим в анамнезе интраабдоминальную сосудистую реконструкцию с использованием эксплантата, должна быть заподозрена развивающаяся аорто-кишечная фистула, требующая дообследования и скрупулезного исключения.

Хроническое желудочно-кишечное кровотечение также может быть проявлением аорто-кишечного соустья, однако чаще связано с кишечной эрозией.

Это состояние, называемое кишечно-протезной эрозией, отличается от аорто-кишечного соустья тем, что искусственный протез формирует пролежень в кишке вне зоны анастомозов. Это вызывает хроническое кровотечение из эродированной слизистой, сходное с язвенным, и может сопровождаться хронической анемией. Этот диагноз должен приниматься во внимание у пациентов с артериальной реконструкцией эксплантатом в анамнезе, жалующихся на анемию, положительный анализ стула на скрытую кровь и лихорадку.

Другим проявлением инфицированного аорто-бедренного или аорто-подвздошного протеза является гидронефроз. Он развивается при обструкции мочеточника перипротезным воспалением и может быть одно- или двусторонним в зависимости от распространенности инфекции. Гидронефроз редко бывает начальным проявлением контаминированного искусственного сосудистого протеза, поскольку обычно протекает бессимптомно. Это состояние часто диагностируется случайно в процессе обследования пациентов с паховым свищом или желудочно-кишечным кровотечением.

#### *Лечение*

Основными задачами лечения является сохранение жизни и конечности. Наилучшим образом эти цели достигаются эрадикацией инфекции и поддержанием адекватной циркуляции в той части тела, которая перфузируется через инфицированный протез. Вторичные цели включают минимизацию клинических проявлений, восстановление нормальной функции конечности и ее поддержание в течение длительного времени без повторных вмешательств и с низким риском ампутации [156].

Наилучшим образом эти цели достигаются иссечением всего искусственного материала и инфицированных сосудистых тканей в сочетании с адекватной артериальной реконструкцией. В настоящее время оптимальными методами хирургического лечения инфекции протеза являются экстраанатомическое шунтирование [157–173] и замещение «in situ» с использованием аутогенной бедренной вены [171, 174–181], артериальных аллографтов [182–194] и искусственных протезов, содержащих антибиотики или вымоченных в их растворах [171, 195–199]. Сводные данные, полученные в исследованиях, проведенных с 1985 года, представлены в таблице 6.1. Прямое сравнение этих результатов с целью определения относительной эффективности разных подходов представляет трудную задачу в силу разнородности пациентов с различными степенями выраженности заболевания и разнообразной сопутствующей патологией. Все описанные техники имеют право на существование и приносят результат в зависимости от особенностей пациента и обстоятельств применения. Было бы ошибкой считать, что существует универсальный способ хирургического лечения для всех ситуаций. Эти пациенты с грозной и многогранной патологией требуют индивидуального подхода. «За» и «против» каждого метода также приведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 — Виды хирургического лечения инфицированного сосудистого протеза

| Название метода                  | Литературный источник | Количество пациентов | Смертность, % | Высокие ампутации, % | Реинфекция/аррозивное кровотечение, % | 5-летняя первичная выживаемость протеза, % | 5-летняя выживаемость протеза с повторной реконструкцией, % | Преимущества   | Недостатки  |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------------------------------|--|---|--|---|
| Экстраанатомическое шунтирование | 157–173               | 590                  | 21,2          | 10,7                 | 16,0                                  | 30-73                                      | 65–90   | Может быть выполнено поэтапно. Меньшая операционная травма                               | Низкая выживаемость шунта, высокая частота ампутаций. Часто необходима ревизия, тромбэктомия. Потенциал для реинфекции и несостоятельности культи аорты |
| Замещение бедренной веной        | 171, 174–181          | 147                  | 11,0          | 5,4                  | 0,6                                   | 84   | 98–100  | Аутоматериал с высокой сопротивляемостью инфекции. Отличная выживаемость, мало ампутаций | Сложно технически. Длительное время ишемии. Может быть необходима фасциотомия   |
| Замещение аллографтом            | 182–194               | 684                  | 22,0          | 2,0                  | 9,7                                   | ?  | ?   | Быстро. Нет культи аорты   | Реинфекция аллографта. Дефицит аллографтов  |
| Замещение искусственным протезом | 171, 195–199          | 126                  | 13,0          | 0                    | 10,3                                  | ?  | ?   | Быстро. Нет культи аорты   | Реинфекция часто и непредсказуемо   |

Экстраанатомическое шунтирование, обычно в виде подмышечно-бедренного, является отличным выбором при инфицированном аорто-бедренном протезе в ситуации, когда дистальные анастомозы свободны от инфекции и хорошем дистальном русле. Также это вмешательство может быть наименее травматичным, особенно в ситуации, когда лечение может быть поэтапным и шунтирование может быть выполнено за несколько дней до удаления инфицированного протеза [158]. Также одним из преимуществ этого варианта является то, что кровоснабжение конечностей сохраняется во время удаления эксплантата и время ишемии минимально.

К сожалению, долговременное функционирование экстраанатомического шунта затруднено в случае распространенного атеросклероза и несостоятельного дистального русла. Большинство пациентов с инфицированными сосудистыми протезами, перенесших аорто-бедренное бифуркационное шунтирование, требуют выполнения двустороннего подмышечно-бедренного шунтирования при пораженной и часто малого диаметра глу-

бокой артерии бедра или подколенной артерии. Поэтому результаты этих операций разочаровывают, несмотря на применение антитромботической терапии. Эти шунты склонны к внезапному тромбированию и это обуславливает высокую частоту ампутаций, даже несмотря на тромбэктомии и многочисленные ревизии. Проведенные исследования показывают, что ампутации выполняются у трети пациентов в течение всего периода наблюдения [159]. В дополнение, у 10–20 % таких пациентов происходит реинфекция экстраанатомического протеза, что часто заканчивается летально. И заключительной проблемой этого варианта лечения является персистенция инфекции в месте перевязки аорты. Хотя это происходит нечасто (менее 10% случаев), кровотечение из культы аорты практически всегда приводит к гибели пациента. Неудовлетворенность отдаленными результатами экстраанатомического шунтирования привело к развитию аутовенозных реконструкций [171, 174–181]. Ранние исследования были основаны на применении большой подкожной вены, но применение бедренной вены быстро завоевало популярность в силу большего диаметра и лучшей выживаемости пациентов [174]. Этот вид реконструкции наиболее применим при выраженном атеросклеротическом поражении и несостоятельном дистальном русле, когда применение аутовенозной реконструкции теоретически более выигрышно по сравнению с применением искусственного протеза. Также одним из преимуществ этой методики является низкая частота ампутаций в отдаленном периоде.

Основными недостатками применения бедренной вены для аортобедренных реконструкций являются их большая длительность и техническая сложность операции. Проблемой остается и длительное время ишемии нижних конечностей. Вследствие забора бедренной вены может развиваться острая венозная гипертензия, требующая фасциотомии в 20 % случаев [200]. Основными патогенетическими звеньями указанного процесса является одновременное воздействие отека, вызванного венозной гипертензией, и развитие реперфузионного синдрома [200]. Ограничивают применение этого метода и потенциальные венозные проблемы в отдаленном периоде после изъятия бедренной вены.

Последним поводом для беспокойства при применении этого метода служило опасение реинфекции и разрушения вновь сформированных анастомозов. Однако клинические наблюдения показали устойчивость венозных графтов к грам-положительной, грам-негативной и грибковой микрофлоре. Неизученным остается вопрос об аневризматической трансформации аутовен.

Применение аллогraftов было описано в научной литературе с различной степенью успеха [182–194]. Встречались острые и отсроченные аррозивные кровотечения из проксимальных анастомозов, что резко ограничило применение аллогraftов при наличии инфекции [184, 201]. К тому же существуют сообщения о неудовлетворительных отдаленных результа-

тах их использования вследствие развития тромбозов и аневризматических трансформаций. Отсутствие достаточного количества аллогенного материала является еще одним барьером для его применения в экстренных или срочных ситуациях.

Имеются многочисленные сообщения о замене инфицированного сосудистого протеза другим искусственным кондуитом [171, 195–199], наиболее часто протез предварительно обильно смоченного в растворе антибиотика [197, 198]. Этот вид хирургического лечения успешен при низковирулентных возбудителях и технической возможности полной очистки ран от инфицированных тканей. Несмотря на описанные меры, реинфекция вызывает серьезные опасения [167], и эти пациенты нуждаются в длительном и тщательном наблюдении с неоднократными КТ или МРТ, а, зачастую, и в пожизненном приеме оральных антибиотиков.

In situ реконструкции с применением искусственных или аллопротезов наиболее часто востребованы при тяжелом состоянии пациента или в случае активно кровоточащей аорто-кишечной фистулы. Сокращение длительности хирургического вмешательства в таких ситуациях является жизненно важным и позволяет выиграть время для последующей более радикальной реконструкции бедренной веной или экстраанатомически.

Также в литературе приводятся попытки консервативного ведения инфицированных эксплантатов без их удаления [202–207]. Эти подходы основаны на агрессивном дренировании и широких некрэктомиях, интенсивной специфической антибиотикотерапии, хирургической обработке ран с укрытием протеза мышечным лоскутом. Консервативная тактика наиболее оправдана при внеполостной локализации и малой распространенности инфекции, отсутствии системных признаков сепсиса, низкой вирулентности возбудителя и интактных анастомозах [205]. Предпочтение малоинвазивным подходам следует отдавать в случае пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которые не смогут перенести обширное хирургическое вмешательство [206]. Аналогично случаям с применением искусственных или аллографтов для репротезирования. Таким пациентам также показан пожизненный прием антибиотиков.

Если в инфекционный процесс вовлечена только одна бранша бифуркационного протеза, то ее, как правило, следует резецировать [142, 208–211]. Реваскуляризация осуществляется через обтураторное шунтирование или проведение протеза другим путем, минуя место инфицирования. Существуют единичные сообщения об использовании бедренной вены для этих целей [210].

## **ПРОФИЛАКТИКА СОСУДИСТЫХ ИНФЕКЦИЙ**

В рандомизированных исследованиях доказана польза кратковременной антибиотикопрофилактики [212–214]. Наиболее часто назначаются

цефалоспорины 1 поколения внутривенно в периоперационном периоде (непосредственно перед вмешательством, во время его и, если операция длительная, через 2 часа после). Тем не менее, наблюдения показывают, что продление приема антибиотиков до 4 суток после операции или вплоть до снятия швов может обеспечивать дополнительную защиту [215]. Специфическая антибиотикопрофилактика необходима в периоперационном периоде также при наличии инфицированных трофических язв. Еще одним поводом для профилактического введения культуроспецифических антибиотиков является борьба с внутрибольничной инфекцией, особенно при необходимости длительного нахождения в стационаре.

В предотвращении инфицирования сосудистого протеза также огромное значение имеет внимание к интраоперационным факторам. Пациенты, оперированные по экстренным показаниям, особенно подвержены воздействию раневой инфекции. Сверхтщательный гемостаз и профилактика раневых гематом и сером, которые являются потенциальной питательной средой для развития вторичной инфекции, является основополагающим требованием в лечении таких пациентов, хотя часто его нелегко выполнить на фоне приема антикоагулянтов. По возможности, антикоагулянтная терапия должна быть приостановлена, как минимум, за неделю до операции. Тщательная перевязка бедренных и паховых лимфатических сосудов и узлов является важным техническим мероприятием в профилактике инфицированных протезов. Электрокоагуляция лимфатических протоков приводит к коагуляционному некрозу этих тканей, но не предотвращает лимфоррею.

Во время реконструкций на аорте пациенты часто переохлаждаются, что нарушает функционирование нейтрофилов и повышает частоту послеоперационного раневого инфицирования [216]. Поэтому поддержание нормотермии является важной задачей во время выполнения больших сосудистых реконструкций. Проведение вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта во время выполнения сосудистой реконструкции с применением искусственного протеза возможно только по жизненным показаниям. Также в течение всего времени функционирования искусственного протеза существует риск гематогенного инфицирования, поэтому стоматологические манипуляции, вмешательства и исследования на желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, а также ангиографические исследования должны проводиться только при условии профилактического назначения антибиотиков.

## 6.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИМПЛАНТАЦИИ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ

В настоящее время не существует эффективных способов борьбы с инфекционными осложнениями при применении сосудистых протезов. Даже предложенное Clagett венозное репротезирование имеет ряд серьезных недостатков, основными из которых является длительность операции свыше 9 часов и технические проблемы. Лучшим способом их уменьшить является попытка определить группу риска развития осложнений и первично оперировать таких пациентов с применением бедренной вены. Мы определяли зависимость поздних осложнений аорто-подвздошных реконструкций от:

- характера первичной патологии;
- степени хронической артериальной недостаточности при первичном оперативном лечении;
- наличия трофических нарушений при первичном хирургическом лечении;
- вида выполняемой операции;
- вида используемого сосудистого кондуита;
- уровня поражения.

Исследование основано на ретроспективном анализе стационарных карт пациентов. Все пациенты проходили лечение в Гомельском областном отделении хирургии сосудов У «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер». Были проанализированы стационарные карты 33 пациентов, оперированных по поводу поздних осложнений аорто-подвздошных реконструкций с 2005 по 2009 гг. Из них мужчин — 32 (97 %), женщин — 1 (3 %). Средний возраст пациентов составил  $58,8 \pm 7,9$  года, причем максимальный возраст составил 77 лет, минимальный — 43 года. Средний срок наблюдения с момента первичного реконструктивного хирургического лечения составил  $5,7 \pm 4,7$  года, причем минимальный срок составил 1 год, максимальный — 20 лет.

Для определения степени ишемии мы использовали классификацию А. В. Покровского. Сахарным диабетом не болел никто.

В итоге проведенного исследования были получены следующие результаты:

Средний койко-день составил  $14,5 \pm 4,1$ . Спектр первичной патологии был представлен следующими заболеваниями:

Аневризма брюшной аорты — 3 (9 %), облитерирующий атеросклероз, синдром Лериша — 29 (87,8 %), одностороннее поражение подвздошных артерий — 1 (3 %).

Степень хронической артериальной недостаточности при первичном реконструктивном хирургическом лечении составила: ХАН 2б — 1 (3 %), ХАН 3 — 19 (57,5 %), ХАН 4 — 11 (33,3 %), у 2 пациентов (6 %) хрониче-

ской артериальной недостаточности нижних конечностей не было (в случае аневризмы брюшной аорты).

Таким образом, более 90 % пациентов были оперированы по поводу окклюзирующих изменений, приводящих к нарушению кровообращения в конечностях и только 9 % не имели этих нарушений.

Трофические нарушения с повреждением кожных покровов встречались в 11 случаях (33,3 %), причем трофическими нарушениями при первичной операции считалось наличие распространенной трофонекротической язвы, что классифицировалось как ХАН 4 степени. Наличие ишемического некроза пальца расценивалось как ХАН 3 степени.

Изначально были выполнены следующие виды реконструктивных операций: аорто-бедренное бифуркационное протезирование эксплантатом с наложением анастомозов по типу «конец в конец» — 2 (6 %), аорто-бедренное бифуркационное шунтирование эксплантатом с наложением анастомозов по типу «конец протеза в бок артерии» — 30 (90,9 %), одностороннее аорто-бедренное шунтирование линейным протезом — 1 (3 %).

При выполнении первичных операций политетрафторэтиленовые (ПТФЭ) протезы использовались в 23 (69,7 %) случаях, тефлоновые (тканые) протезы в 10 (30,3 %) случаях. Надо отметить, что до 2000 года в данном отделении использовались тканые тефлоновые протезы «Север», с 2001 года начато использование политетрафторэтиленовых протезов «Экофлон» и с 2007 года к ним присоединились тканые желатинированные протезы «Vard».

При повторных реконструкциях искусственные протезы использовались в 17 случаях (51,5 %). Во всех случаях использовали ПТФЭ.

В 12 случаях (36,3 %) имело место повышение температуры тела при поступлении, антибиотики парэнтерально вводили в 13 (39,3 %) случаях.

Количество пациентов, поступивших для оперативного лечения поздних осложнений, снижалось с 11 человек в 2005 году до 3 пациентов в 2009 году. Время, прошедшее со времени первичной операции, было от  $7,2 \pm 5,8$  лет в 2006 году до  $3,8 \pm 2,5$  года у пациентов, поступивших в 2007 году. У пациентов, оперированных по поводу окклюзирующих поражений аорто-подвздошного сегмента, до момента повторной операции прошло  $6,3 \pm 4,8$  года. В среднем этот показатель составил  $5,7 \pm 4,8$  года. Средний возраст пациентов находился в диапазоне от  $54,6 \pm 2,8$  года в 2008 году до  $65,3 \pm 2,3$  года для пациентов, оперированных в 2009 году. В среднем этот показатель составил  $58,8 \pm 7,9$  года.

Количество пациентов, изначально оперированных по поводу хронической артериальной недостаточности четвертой степени, находилось в диапазоне от 20 % в 2007 году до 45,4 % в 2005 году и в среднем составило 26,9 %.

Как следует из вышеизложенного, мы использовали довольно широкий ассортимент протезов. Однако, несмотря на постоянное повышение

качества протезов, используемых для этих реконструкций, срок до развития поздних осложнений с течением времени укорачивался. Это наблюдение дает основания полагать, что появление подобных проблем не связано напрямую с качеством и типом применяемого протеза. По всей видимости, укорочение срока службы протеза в ряде случаев связано с постоянным увеличением распространенности поражений и ростом технической сложности выполняемых операций. Это предположение подтверждается ростом пациентов, оперированных в состоянии явной декомпенсации (ХАН4).

Спектр вторичных осложнений был следующим: ложная аневризма анастомоза — 15 (45,5 %), тромбоз шунта встретился в 18 (54,5 %) случаях.

Средний возраст пациентов с тромбозом протеза составил  $57,5 \pm 7,7$  года. Среди них было 2 (11,1 %) пациента, оперированных по поводу аневризмы инфраренальной аорты и 16 пациентов (88,9 %) с синдромом Лериша. Степень хронической артериальной недостаточности при первичной операции составила: третья степень — 11 пациентов (61,1 %) и четвертая степень — 5 пациентов (27,7 %). При поступлении для повторной операции степень нарушения кровообращения составила: ХАН 1 — 1 человек (5,5 %), ХАН 2 — 2 пациента (11%), ХАН 3 — 8 пациентов (44,4 %) и ХАН 4 — 7 пациентов (38,9 %). Ампутация конечности была выполнена одному больному (5,5 %). Очевидно, что основная часть пациентов — 15 (83,5 %) — имела признаки трофических нарушений различной степени выраженности. Время с момента первичной операции до повторного хирургического лечения в данной группе пациентов составило  $4,6 \pm 4,7$  года. Этот срок существенно превышает сроки диспансерного наблюдения пациентов как в поликлиниках по месту жительства, так и у областного сосудистого хирурга. Неоднократно оперировали 4-х пациентов (22 %), 3 пациентов (16,5 %) не оперировали. Выполненные повторные вмешательства были следующими: ревизия анастомоза — 1 случай (5,5 %), резекция дистального анастомоза с удлинением бранши протеза — 1 (5,5 %), тромбэктомия с последующей реконструкцией дистального анастомоза — 6 (33 %), повторное аорто-бедренное шунтирование — 1 (5,5 %), тромбэктомия — 4 (22 %) и ампутация конечности на уровне верхней трети бедра с удалением протеза — 1 (5,5 %).

Пациентам данной группы отказывали в хирургическом лечении при несостоятельности дистального русла. Объем выполняемого повторного вмешательства у оперированных пациентов был минимальным. Хотя большинство из них поступало в состоянии критической ишемии, объем вмешательства в большинстве случаев (55 %) был небольшим.

При повторной операции у 5 пациентов (27,8 %) отмечалась повышенная температура тела, антибиотики парентерально также применялись в 5 случаях (27,8 %). Антибиотикотерапия назначалась эмпирически, поскольку времени на определение чувствительности микрофлоры, учитывая экстренность патологии, не было.

Второй группой осложнений были: ложная аневризма дистального анастомоза — 13 (39,3 %), ложная аневризма проксимального анастомоза — 2 (6 %). Средний возраст пациентов в этой группе составил  $60,4 \pm 8,1$  года. Пациенты были старше по возрасту, чем в предыдущей группе, хотя разница была незначимой. Среди них было 14 (93,3 %) пациентов, оперированных по поводу синдрома Лериша, и один человек (6,7 %) был оперирован по поводу аневризмы инфраренальной аорты. Степень хронической артериальной недостаточности при первичной операции составила: третья степень — 8 пациентов (53,3 %) и четвертая степень — 6 пациентов (40 %). Очевидно, что подавляющее число пациентов (93,3 %) также первично были оперированы по поводу окклюзирующих поражений, причем большинство из них при первичной операции также имели суб- и декомпенсированное нарушение кровообращения.

При госпитализации для коррекции поздних осложнений степень нарушения кровообращения составила: ХАН 1 — один человек (6,7 %), ХАН 2 — 7 пациентов (46,7 %), ХАН 3 — 5 пациентов (33,3 %) и ХАН 4 — 2 пациента (13,3 %). Менее половины пациентов (46,6 %) поступали повторно в состоянии критической ишемии. Период от момента первичной операции также был более длительным по сравнению с предыдущей группой. Это позволяет сделать вывод о более благоприятном течении этого осложнения, как по клиническим, так и по временным показателям по сравнению с тромбозом протеза.

Ампутация конечности была выполнена одному пациенту (6,7 %). Время с момента первичной операции до повторного хирургического лечения в данной группе пациентов составила  $7,1 \pm 4,5$  года. Неоднократно оперировали 6 пациентов (40 %), 2-х пациентов (13,3 %) не оперировали. Для коррекции ложных аневризм выполняли следующие вмешательства: резекция ложной аневризмы — 12 (80 %) и повторное аорто-бедренное протезирование — 1 (6,7 %).

При первичной операции использовали тканые тефлоновые протезы у 6 пациентов (40%). Остальным имплантировали политетрафторэтиленовые кондуиты.

При повторной операции повышенная температура тела отмечалась у 7 пациентов (46,7%), антибиотики парентерально не применялись.

За этот период неоднократно были госпитализированы 5 пациентов, причем 4 из них 2 раза и один — 3 раза.

Несмотря на более благоприятное при повторном поступлении состояние конечности, неоднократные реконструкции потребовались в значительном (33 %) числе случаев. Также повторные вмешательства в этой группе были технически сложнее. По-видимому, это является подтверждением теории наличия скрытой инфекции как этиологического фактора развития ложных аневризм.

Неоднократно оперированы были 10 человек (30,3 %). Ранее ампутации нижних конечностей были выполнены в 2-х (6 %) случаях. Все эти больные находились в группе неоднократно оперированных.

Таким образом, развитие поздних осложнений является серьезной проблемой реконструктивной хирургии артериального русла, требующей часто неоднократных повторных операций и зачастую приводящей к тяжелой инвалидности.

Несмотря на все успехи, достигнутые в области реконструктивной хирургии аорто-подвздошного сегмента и на впечатляющий прогресс в технологическом развитии искусственных артериальных протезов, инфекция, как явная, так и латентная, является основной угрозой исхода этих операций. Проведенный анализ позволил выделить группы пациентов, подвергающихся повышенному риску развития поздних осложнений и сделать следующие выводы:

1. Подавляющее большинство осложнений — 91 % — развилось у пациентов, оперированных по поводу окклюзирующих поражений аорто-подвздошного сегмента.

2. Наибольшее количество поздних осложнений (90,7 %) отмечалось у пациентов, первично оперированных в стадии субкомпенсированного и декомпенсированного нарушения кровообращения (ХАН 3 — 57,5 %, ХАН 4 — 33,3%).

3. Тромбоз протеза протекает тяжелее ложной аневризмы — декомпенсированные степени ХАН при поступлении встречались: ХАН 3 — 44,4 % и ХАН 4 — 38,9 % против 33,3 % и 13,3 % соответственно.

4. Ложные аневризмы развиваются позже — через  $7,1 \pm 4,5$  года против  $4,6 \pm 4,7$  года в случае тромбоза, однако чаще требуют неоднократных реконструкций 40 и 22 % соответственно.

5. Пациенты с наличием трофических нарушений разной степени выраженности подвергаются выраженному риску поздних осложнений, в том числе высокой ампутации конечности, что требует избирательного подхода к применению искусственных протезов и делает обоснованным применение нативных кондуитов как более резистентных к инфекции.

### 6.3. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Выявив при анализе пациентов с поздними осложнениями ортоподвздошных реконструкций, что большинство из них было первично оперировано по поводу критической ишемии с трофическими нарушениями, мы предположили, что наличие хронической микробной инфекции может быть причиной развития осложнений. Таким образом, назрела необходимость создания экспериментальной модели таких состояний. Из анализа историй болезней было ясно, что у всех пациентов при первичном вмешательстве отсутствовал явный септический процесс, т. е. концентрация микробов в крови была ниже необходимой для культивации. Нам предстояло определить вид микроорганизма для инфицирования экспериментальных животных, который наиболее точно соответствовал содержанию ишемических некрозов и язв у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Поэтому мы сочли необходимым изучить микробный спектр у пациентов с различной патологией сосудов и определить микрофлору и сопутствующие характеристики в зависимости от патологии.

Нами были проанализированы 126 результатов бактериологических исследований пациентов в возрасте от 19 до 90 лет (средний возраст составил  $60,1 \pm 15,6$  лет), проведенных в отделении хирургии сосудов Гомельского областного клинического кардиологического диспансера за период 2006–2007 гг. Все пациенты находились на стационарном лечении. В 17 случаях наличие микрофлоры не выявили. Поэтому дальнейшему анализу подверглись 109 положительных результатов. Данные обработаны статистически при помощи программного обеспечения «Statistica» 6.0 фирмы Statsoft (США) и представлены в формате среднее  $\pm$ SD.

В результате исследования выяснено, что пациенты страдали следующими заболеваниями: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей в терминальной стадии хронической артериальной недостаточности (ХАН 4) — 52 исследования, варикозное расширение вен в терминальной стадии хронической венозной недостаточности (ХВН 4) — 21 исследование, постфлебитический синдром, язвенная форма, ХВН4 — 31 исследование, лимфедема с трофическими нарушениями — 3 исследования и нагноения атеромы и гной из протеза — 2 исследования. Результаты исследований приведены в таблице 6.2.

Группу пациентов с атеросклеротическим поражением нижних конечностей в 4-й стадии хронической артериальной недостаточности составили 52 человека в среднем возрасте  $62,3 \pm 9,9$  лет.

У 3-х пациентов (5,8 % от общего состава этой группы) в качестве монокультуры был определен *Enterococcus faecalis*, который был чувствителен к цефипиму, ципрофлоксацину, гентамицину — по 2 случая и в 1 случае к имипенему. Резистентность этого микроорганизма к антибиотикам выявлена не была.

Таблица 6.2 — Распределение микроорганизмов в зависимости от основной патологии

|                                  | Количество исследований | <i>Enterococcus faecalis</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Enterobacter cloacae</i> | <i>E.coli</i> | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | <i>Klebsiella pneumonia</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Enterobacter agglomerans</i> | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | <i>Streptococcus viridans</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Облитерирующий атеросклероз ХАН4 | 52                      | 3                            | 23                           | 4                           | 0             | 6                                   | 1                           | 8                             | 1                               | 4                                 | 1                             | 4                             |
|                                  | 100 %                   | 5,8 %                        | 44,2 %                       | 7,7 %                       |               | 11,5 %                              | 1,9 %                       | 15,4 %                        | 1,9 %                           | 7,7 %                             | 1,9 %                         | 7,7 %                         |
| ВРВ. ХВН4                        | 21                      | 2                            | 14                           | 1                           | 0             | 1                                   | 0                           | 1                             | 1                               | 2                                 | 0                             | 1                             |
|                                  | 100 %                   | 10,5 %                       | 66,7 %                       | 4,8 %                       |               | 4,8 %                               |                             | 4,8 %                         | 4,8 %                           | 10,5 %                            |                               | 4,8 %                         |
| ПФС. ХВН4                        | 31                      | 3                            | 16                           | 1                           | 2             | 2                                   | 0                           | 6                             | 0                               | 1                                 | 0                             | 2                             |
|                                  | 100 %                   | 9,7 %                        | 51,6 %                       | 3,2 %                       | 6,4 %         | 6,4 %                               |                             | 19,3 %                        |                                 | 3,2 %                             |                               | 6,4 %                         |
| Лимфедема                        | 3                       | 0                            | 1                            | 0                           | 0             | 0                                   | 0                           | 1                             | 0                               | 0                                 | 0                             | 1                             |
|                                  | 100 %                   | 0                            | 33,3 %                       | 0                           | 0             | 0                                   | 0                           | 33,3 %                        | 0                               | 0                                 | 0                             | 33,3 %                        |
| Разное                           | 2                       | 0                            | 1                            | 0                           | 0             | 0                                   | 0                           | 0                             | 0                               | 1                                 | 0                             | 1                             |
|                                  | 100 %                   |                              | 33,3 %                       |                             |               |                                     |                             |                               |                                 | 33,3 %                            |                               | 33,3 %                        |
| Всего                            | 109                     | 8                            | 55                           | 6                           | 2             | 9                                   | 1                           | 16                            | 2                               | 8                                 | 1                             | 9                             |

В 23 образцах (44,2 %) для исследования был определен *Staphylococcus aureus*. В 3 случаях он был ассоциирован с *Enterococcus cloacae*. В качестве монокультуры *Staphylococcus aureus* был чувствителен к ципрофлоксацину в 13 случаях, гентамицину — в 11, к эритромицину и оксациллину — по 9 случаев, к линкомицину — в 5, к пенициллину — в 4, к рифампицину, норфлоксацину, клиндамицину — по 2 случая и к левомицетину, имипенему, тетрациклину, амикацину, азитромицину, канамицину — по одному случаю.

Резистентность проявлялась к пенициллину в 5 случаях, к цефипиму — в 3, к гентамицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, эритромицину, амикацину и оксациллину — по 2 случая и к ванкомицину, амоксициллину и клиндамицину — по одному.

В ассоциации микроорганизмов определялась чувствительность к ципрофлоксацину и гентамицину по 2 случая, цефипиму и эритромицину — в одном случае. Резистентность была выявлена к тетрациклину и ципрофлоксацину — по одному случаю.

*Klebsiella pneumoniae* была выделена в одном образце (1,9 %). Чувствительность этой бактерии была определена к цефипиму, ципрофлоксацину и имипенему. Резистентность к антибиотикам выявлена не была.

В 8 образцах (15,4 %) была выделена *Pseudomonas aeruginosa*. Бактерия была чувствительна к ципрофлоксацину в 7 случаях, к гентамицину, имипенему и амикацину — по 4 случая, к цефипиму, пенициллину, ампициллину и амоксициллину — по одному образцу.

Резистентность определялась к гентамицину в 4 случаях, к цефипиму — в 2 и к ципрофлоксацину — в одном исследовании.

*Enterobacter agglomerans* определен в одном образце (1,9 %) в качестве монокультуры. Бактерия была восприимчива к цефипиму, левомицетину и ципрофлоксацину и устойчива к ампициллину и тетрациклину.

*Staphylococcus epidermidis* был выявлен в 4 образцах или 7,7 % от общего числа исследований данной группы. Во всех случаях это был единственный выявленный возбудитель. Он был чувствителен к гентамицину в 3 случаях, ципрофлоксацину и оксациллину — по 2 и к эритромицину и пенициллину по 1 исследованию.

Резистентность определялась к гентамицину, пенициллину, ципрофлоксацину, эритромицину и оксациллину по 1 случаю.

*Streptococcus pyogenes* определялся в 4 образцах или 7,7 %, во всех случаях в монокультуре. Чувствителен к эритромицину в 3 исследованиях, к пенициллину и ванкомицину — по 2 случая, к левомицетину, гентамицину, кларитромицину, офлоксацину, тетрациклину, клиндамицину, ванкомицину и линкомицину — по 1 случаю.

Этот микроорганизм был резистентен к гентамицину, тетрациклину, ципрофлоксацину и имепенемам.

*Streptococcus viridans* выделен в одном образце (1,9 %) в качестве монокультуры и был чувствителен только к пенициллину. Резистентность не была выявлена.

Следующую исследуемую группу составило 31 исследование от пациентов, страдающих язвенной формой постфлебитического синдрома в терминальной стадии хронической венозной недостаточности. Средний возраст пациентов составил  $57,0 \pm 17,6$  года.

*Enterococcus faecalis* был обнаружен в 3 исследованиях или 9,7 % этой группы.

Во всех случаях это был единственный обнаруженный микроорганизм, который был чувствителен к ципрофлоксацину во всех 3 случаях, к цефипиму и гентамицину — по 2 случая и в одном случае — к левомецетину. Резистентность к ампициллину и тетрациклину встречалась в 2 случаях, и к гентамицину и левомецетину — по одному.

*Staphylococcus aureus* был выделен в 16 исследованиях (51,6 %), причем в одном случае он был ассоциирован с *Pseudomonas aeruginosa*.

Монокультура была чувствительна к ципрофлоксацину в 12 случаях, гентамицину и эритромицину — по 10, к оксациллину — в 9 случаях, линкомицину — в 4, к ванкомицину, клиндамицину и пенициллину — по 2 и к рифампицину, тетрациклину и амикацину — по одному. Резистентность была обнаружена к пенициллину в 4 случаях, к гентамицину и эритромицину — по 2, и к ципрофлоксацину, оксациллину, линкомицину и клиндамицину — по одному.

В ассоциации с синегнойной палочкой сохранялась чувствительность к имипенему, но отмечалась резистентность к ципрофлоксацину и цефипиму.

*Enterobacter cloacae* обнаружен в монокультуре в 1 образце (3,2 %), чувствителен к цефипиму и амикацину.

*E. coli* была обнаружена в 2 исследованиях (6,4 %) в монокультуре. Чувствительность к ципрофлоксацину отмечена в 2 случаях, к цефипиму, гентамицину, имипенему и амоксициллину — по одному. Резистентность к гентамицину и цефипиму выявлена в одном образце.

*Staphylococcus saprophyticus* обнаружен в 2 исследованиях (6,4 %), в 1 случае в ассоциации с *Pseudomonas aeruginosa*.

Ассоциация была чувствительна к имипенему при отсутствии резистентности к антибиотикам, тогда как монокультура была чувствительна к эритромицину и резистентна к пенициллину и клиндамицину.

*Pseudomonas aeruginosa* встречалась в качестве монокультуры 6 раз или 19,3 %, причем в 4-х исследованиях в качестве монокультуры и в 2-х случаях в составе ассоциаций, описанных выше.

Монокультура была чувствительна к имипенему в 3-х случаях и резистентна к ципрофлоксацину, амикацину и цефипиму в 2-х случаях и в одном случае — к гентамицину, оксациллину и клиндамицину.

*Staphylococcus epidermidis* был выделен в качестве монокультуры в одном случае (3,2 %), чувствителен к ципрофлоксацину, но устойчив к гентамицину, эритромицину, оксациллину и клиндамицину.

*Streptococcus pyogenes* был выделен как монокультура в 2-х исследованиях (6,4 %) и в половине образцов чувствителен к норфлоксацину и ванкомицину и резистентен к левомецетину, эритромицину, оксациллину, линкомицину и ванкомицину также в половине случаев.

*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter agglomerans* и *Streptococcus viridians* выявлены не были.

Группу исследований пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей в стадии ХВН4 составил 21 образец. Пациенты были в среднем возрасте  $54,8 \pm 16,1$  года.

*Enterococcus faecalis* встречался в 2-х случаях или 10,5 % от численности группы. В обоих случаях это была монокультура, в 2-х случаях чувствительная к цiproфлораксацину и гентамицину, в одном — к цефипиму. Резистентность выявлена не была.

*Staphylococcus aureus* был выделен в 14 (66,7 %) исследованиях. В одном случае был ассоциирован с *Streptococcus pyogenes* и в одном с *Enterobacter cloacae*.

Монокультура *Staphylococcus aureus* была восприимчива к цiproфлораксацину в 11 случаях, к гентамицину — в 10, к эритромицину — в 8, к оксациллину — в 7, к клиндамицину и линкомицину — по 5, к пенициллину — в 2-х и к рифампицину, тетрациклину и ванкомицину — по 1 случаю, а устойчива — к пенициллину — в 5, оксациллину — в 4, к эритромицину — в 2 и к гентамицину, тетрациклину и клиндамицину — по 1 случаю.

Ассоциация с *Enterobacter cloacae* была чувствительна к цефипиму, цiproфлораксацину, гентамицину и амоксициллину. Устойчивость к антибиотикам выявлена не была.

Ассоциация со *Streptococcus pyogenes* была чувствительна к цiproфлораксацину, офлораксацину и резистентна к эритромицину и рифампицину.

*Staphylococcus epidermidis* выделен в 2 случаях (10,5 %). Монокультура, чувствительная к цiproфлораксацину во всех случаях и к левомецетину, гентамицину, тетрациклину, клиндамицину и оксациллину — в одном случае. Резистентность не была установлена.

*Staphylococcus saprofiticus* выделен в одном случае (4,8 %).

*Pseudomonas aeruginosa* определялась также в одном случае, была чувствительна к цiproфлораксацину и имипенему.

Был однократно определен *Enterobacter agglomerans*, чувствительный к левомецетину, цiproфлораксацину, гентамицину и тетрациклину.

*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus viridians* не выделялись.

При лимфедеме исследования проводились в 3-х случаях. Выделялись *Staphylococcus aureus*, чувствительный к цефипиму, рифампицину и оксациллину и устойчивый к цiproфлораксацину и эритромицину, *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительная к цефипиму и цiproфлораксацину и устойчивая к

ампициллину и цефипиму и *Streptococcus pyogenes*, чувствительный к офлоксацину и резистентный к ципрофлоксацину и эритромицину.

Обследован пациент в возрасте 59 лет с нагноившейся атеромой шеи. При бактериологическом исследовании у него выделен *Staphylococcus epidermidis*, чувствительный к ципрофлоксацину, гентамицину, эритромицину, пенициллину и оксациллину. Устойчивость к антибиотикам не обнаружена и у пациента 48 лет с нагноением искусственного сосудистого протеза, где был выделен *Staphylococcus aureus* в ассоциации со *Streptococcus pyogenes*. Эта микробная ассоциация была чувствительна к эритромицину и пенициллину и резистентна к ампициллину и тетрациклину.

Таким образом, вышеизложенное позволяет утверждать, что *Staphylococcus aureus* является наиболее распространенным (от 33,3 до 66,7 %) инфекционным агентом во всех группах обследуемых пациентов. *Pseudomonas aeruginosa* чаще выделялась в группах пациентов с облитерирующим атеросклерозом и постфлебитическим синдромом (15,4 и 19,3 % соответственно) и значительно реже в группе трофических нарушений при варикозном расширении вен (4,8 %). *Streptococcus epidermidis* чаще выделялся у пациентов с облитерирующим атеросклерозом и ВРВ (7,7 и 10,5 % соответственно), а *Staphylococcus saprophyticus* — у пациентов с облитерирующим атеросклерозом (11,5 %).

## **ГЛАВА 7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПЕРВИЧНЫХ АУТОВЕНОЗНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА**

### **7.1. МОДЕЛИРОВАНИЕ УСЛОВИЙ ВЫСОКОГО РИСКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Взаимодействие кондуита и организма не ограничивается чисто механическими аспектами, а является сложным многофакторным и весьма динамичным процессом [40]. Понимание происходящего представляет собой ключ к обеспечению длительного функционирования сосудистого протеза [121]. Одним из наиболее сложных состояний, с точки зрения сохранности кондуита, является критическая ишемия нижних конечностей при наличии гнойно-некротических поражений [217]. Наличие трофических нарушений кожных покровов носит местный характер без признаков общих проявлений сепсиса, но сопровождается повышенной угрозой инфицирования используемого протеза и развития грозных осложнений [218]. Возможно, это связано с наличием бактериемии, но концентрация патогенных микроорганизмов в крови при этом ниже уровня (в литературе в качестве пороговой концентрации фигурирует  $10^9$ ), необходимого для развития сепсиса, и недостаточна для определения методом культивирования. Крайне важным для изучения биологических закономерностей сохранения кондуита в данных условиях является моделирование подобной субкультуральной бактериемии в эксперименте. В качестве экспериментальной модели нами были выбраны собаки, как наиболее сходные с человеком по биологическим реакциям [29]. Нам потребовалось создание экспериментальной модели субкультуральной бактериемии для изучения биологических реакций сосудистых кондуитов на присутствие патогенных микроорганизмов в дозе, недостаточной для развития системного воспалительного ответа.

Исследование было проведено на 30 экспериментальных животных — беспородных собаках весом  $15,3 \pm 3,7$  кг.

Экспериментальная часть выполнялась на базе патофизиологической группы ЦНИЛ БелМАПО в стандартных условиях вивария. Все собаки были оперированы. Им выполнялась имплантация комбинированных заплат, состоящих из фрагментов бедренной аутовены, большой подкожной аутовены и протеза из политетрафторэтилена. У 20 животных до оперативного вмешательства проводилось моделирование инфицирования организма путем внутривенного введения культуры *Staphylococcus aureus* (опытная группа). Десять животных составили контрольную группу, в предоперационном периоде они не инфицировались микроорганизмами.

При проведении экспериментальных исследований руководствовались Инструкцией МЗ РБ 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; МУ «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); МР «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004 г. ректором БелМАПО).

Анестезиологическое обеспечение осуществлялось препаратами: тиопентал натрия, фентанил и дроперидол.

До операции, интраоперационно и в послеоперационном периоде (на 2-е сутки и затем каждые 3 месяца) осуществлялся забор крови для гематологических исследований. Кровь отбирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) по 3 мл. Дальнейшие исследования проводили на гематологическом анализаторе «MICROS 60» («HoribaABX diagnostics», США).

Инфицирование моделировалось путем внутривенного введения культуры *Staphylococcus aureus* за 10 минут до создания сосудистых анастомозов. Для контроля забиралась кровь на бактериологическое исследование и ПЦР до и после введения культуры.

Для инфицирования искусственных сосудистых протезов с целью создания модели гнойно-воспалительных осложнений использовался штамм *Staphylococcus aureus* как наиболее частый возбудитель гнойных осложнений при искусственном протезировании сосудов. Для маркирования штамма с целью подтверждения его этиологической роли и дифференциации от «диких» штаммов стафилококков, которые также могут вызвать нагноительные процессы у экспериментальных животных (попав в рану с поверхности кожи, окружающей среды и т. д.) наиболее доступна метка штамма по антибиотикограмме. Штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 35592 отличается своей устойчивостью к оксациллину (метициллину). Это так называемый метициллинрезистентный стафилококк (MRSA), по литературным данным не получивший широкого распространения в Республике Беларусь.

Поскольку внутривенное введение *St. aureus* штамма в количестве  $10^9$  КОЕ в 1 мл вызывает экспериментальный сепсис, то следовало подобрать меньшую инъекционную дозу. В основной группе вводили 2,5 мл раствора в концентрации  $10^6$ /мл однократно. Таким образом, было введено  $2,5 \times 10^6$  бактерий *St. aureus* по стандартам мутности MacFarland.

По стандартам мутности MacFarland (таблицы 7.1 и 7.2), используя суточный контрольный штамм и физиологический раствор, можно создать любую инфицирующую дозу.

Таблица 7.1 — Стандарты мутности MacFarland

| Стандарт мутности   | 0,5 McF                 | 1,0 McF               | 2,0 McF               | 3,0 McF               | 4,0 McF                 |
|---------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Количество бактерий | $1,5 \times 10^8$ /1 мл | $3 \times 10^8$ /1 мл | $6 \times 10^8$ /1 мл | $9 \times 10^8$ /1 мл | $1,2 \times 10^9$ /1 мл |

Таблица 7.2 — Состав стандартов мутности

|   |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| McF   | 0,5  | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  |
| BaCl <sub>2</sub> - 1 %, мл                       | 0,05 | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,8 | 0,9 | 1,0 |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> - 1 %, мл          | 9,95 | 9,9 | 9,8 | 9,7 | 9,6 | 9,5 | 9,4 | 9,3 | 9,2 | 9,1 | 9,0 |
| Примерное число бактерий в 1 мл ( $\times 10^8$ ) | 1,5  | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27  | 30  |

Для выделения стафилококков используется система контроля стерильности крови BacT/ALERT 3D (Франция). Флаконы с универсальной жидкой питательной средой и автоматическая система контроля роста гарантирует выделение *Staphylococcus aureus* в течение 10 суток, даже если в исследуемом материале будет содержаться всего 100 КОЕ.

Для идентификации и определения чувствительности стафилококков использовался бактериологический анализатор ATB Expression (Франция):

1. Стрипы идентификации ID 32 STAPH (Кат. № 32 500).
2. Стрипы для определения чувствительности ATB® STAPH 5 (Кат. № 14 325):

PEN — пенициллин, TSU — котримаксозол, GEN — гентамицин, ERY — эритромицин, CLI — клиндамицин, TET — тетрациклин, MIN — миноциклин, VAN — ванкомицин, TEC — тейкопланин, RFA — рифампицин, NOR — норфлоксацин, LVX — левофлоксацин, FUC — фузидиевая кислота, FUR — нитрофурантоин, QDA — квинпристин-дальфопристин, OXA — оксациллин.

Контроль качества исследований подтвержден применением штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, рекомендованный производителем. Использование данного метода по профилям резистентности позволяет выявить оксациллинрезистентный штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 35592.

Для дополнительного контроля эксперимента, проведенного бактериологическим методом, был выполнен молекулярно-генетический анализ, для чего использован метод ПЦР в реальном времени (RealTime PCR) (протокол SybrGreen), проведенный на амплификаторе RotorGene 3000. Для исследования проводили ПЦР с универсальными праймерами для быстрой идентификации различных бактериологических штаммов.

U1 — CCAGCAGCCGCGGTAATACG,

U2 — ATCGG(C/T)TACCTTGTTACGACTTC.

Условия проведения ПЦР были стандартными для SybrGreen протокола.

Проведен анализ кривых плавления.

Праймеры синтезированы по нашему заказу ОДО «Праймтех», г. Минск. Для проведения ПЦР в реальном времени использовались реагенты фирмы Fermentas (Литва).

Полученные данные отображены в формате «среднее  $\pm$  стандартное отклонение». Обработку данных осуществляли при помощи пакетов Microsoft Office фирмы Microsoft и Statistica 6.0 фирмы Statsoft. При сравнении двух групп данных использовали двусторонний тест Стьюдента.

На вторые сутки после внутривенного введения культуры *Staphylococcus aureus* проводился гематологический анализ (таблица 7.3) и измерялись ЧСС, частота дыхания и температура тела (таблица 7.4). За основу критериев развития сепсиса брали критерии консенсуса American College of Chest Physicians (ACCP)/ Society of Critical Care Medicine (SCCM), 1992. Использовали следующие показатели: уровень лейкоцитов крови, температуру тела, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания. Поскольку физиологические нормы собак отличаются от таковых у человека, то признаком изменения учитываемых показателей считали достоверные различия с контрольной группой.

Таблица 7.3 — Показатели гематологического анализа крови ( $M \pm \sigma$ )

| Показатель                   | Опытная группа   | Контрольная группа | T     | p    |
|------------------------------|------------------|--------------------|-------|------|
| Лейкоциты, $\times 10^9$     | $9,34 \pm 5,37$  | $6,21 \pm 2,25$    | 1,75  | 0,09 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}$ | $6,05 \pm 0,95$  | $6,29 \pm 1,22$    | -0,57 | 0,57 |
| Гемоглобин, г/л              | $130,9 \pm 15,9$ | $131,5 \pm 21,9$   | -0,09 | 0,93 |

Таблица 7.4 — Клинические показатели в исследуемых группах ( $M \pm \sigma$ )

| Показатель                   | Опытная группа   | Контрольная группа | T    | p   |
|------------------------------|------------------|--------------------|------|-----|
| ЧСС                          | $105,4 \pm 12,2$ | $97,6 \pm 11,8$    | -1,7 | 0,1 |
| Частота дыхания              | $17,5 \pm 6,3$   | $14,2 \pm 3,0$     | -1,6 | 0,1 |
| Температура тела $^{\circ}C$ | $38,5 \pm 0,7$   | $38,5 \pm 0,5$     | 0,2  | 0,9 |

Из таблиц 7.3 и 7.4 следует, что уровень лейкоцитов и клинические показатели в опытной группе достоверно не отличались от животных контрольной группы, что позволило сделать вывод об отсутствии сепсиса. Поведение и состояние собак в обеих группах в первые несколько дней после операции также не различалось и было адекватным тяжести хирургического вмешательства. Двигательная активность была значительно снижена, что связано с характером хирургического вмешательства.

К 3-м суткам констатировали улучшение общего состояния оперированных животных: отмечалось значительное повышение двигательной активности (собаки вставали на ноги и могли перемещаться по клетке), восстановление пищевого поведения, потребления жидкости и пр.

Однако на 3–5 сутки из 10 оперированных животных опытной группы 9 погибли от массивного кровотечения из анастомозов. Таким образом, было выявлено, что внутривенное введение культуры *Staphylococcus aureus* ATCC 35592, (MRSA) в дозе  $2,5 \times 10^6$  не вызывает системной реакции, но является причиной классических инфекционных осложнений (аррозивного кровотечения). У нас возникло предположение, что инфекционные осложнения со стороны сосудистого кондуита нельзя объяснить только непосредственным воздействием инфекционного агента на протез.

Для дальнейшего изучения данного феномена нами было дополнительно прооперировано 5 животных по вышеописанной методике, но с меньшей дозой *St. aureus* ATCC 35592 (внутривенно 1,5 мл раствора, содержащего 500000 микробных тел /мл). Для каждой собаки проводили бактериологический анализ, ПЦР анализ и иммунологический скрининг. Несмотря на протекание послеоперационного периода и восстановление двигательной активности, сходные с таковыми у животных контрольной группы, 4 из 5 собак также погибли на 3-и сутки от острого массивного аррозивного кровотечения из анастомозов. Последняя собака из этой серии погибла на 79-е сутки от тех же причин. Данные бактериологического исследования приведены в таблице 7.5.

Таблица 7.5 — Результаты бактериологического исследования крови животных, инфицированных *Staphylococcus aureus* ATCC 35592, (MRSA) в/в введением 1,5 мл физиологического раствора, содержащего 500000 микробных тел в 1 мл

| Условное обозначение инфицированного животного | Результат бактериологического исследования образцов крови, взятых у животных |   |   | Примечания   |
|--|--|---|---|--|
|  | до инфицирования   | 30 минут после инфицирования <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA | на 3-е сутки после инфицирования <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA |  |
| А(26)  | Роста микрофлоры не получено   | Выделен <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA                      | Выделен <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA                          |  |
| Б(27)  | Роста микрофлоры не получено   | Выделен <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA                      | Выделен <i>St. simulans</i>   | <i>Staphylococcus simulans</i> — представитель нормальной микрофлоры кожных покровов и дыхательных путей собак |
| В(28)  | Роста микрофлоры не получено   | Выделен <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA)                     | Выделена <i>E. coli</i>   | <i>E. coli</i> — представитель нормальной микрофлоры кишечника собак   |
| Г(29)  | Роста микрофлоры не получено   | Выделен <i>St. simulans</i>                                     | Выделен <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA                          | <i>Staphylococcus simulans</i> — представитель нормальной микрофлоры кожных покровов и дыхательных путей собак |
| Д(30)  | Выделена <i>Pasteurella pneumotropica</i>                                    | Выделен <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA)                     | Выделен <i>St. aureus</i> ATCC 35592, MRSA                          | <i>Pasteurella pneumotropica</i> — представитель нормальной микрофлоры дыхательных путей собак                 |

На основании результатов наблюдений, приведенных в таблице 7.5, удалось установить, что все животные были успешно инфицированы контрольным штаммом *Staphylococcus aureus* ATCC 35592, (MRSA), но у собак Б, В, Г на разных этапах исследования при взятии крови образцы были контаминированы представителями нормальной микрофлоры животных.

Для дополнительного контроля эксперимента, проведенного бактериологическим методом, проведен молекулярно-генетический анализ, для чего использован метод ПЦР в реальном времени (RealTime PCR, протокол SybrGreen, проведенный на амплификаторе RotorGene 3000). Данные сравнений приведены в таблице 7.6. Для исследования проводили ПЦР с универсальными праймерами для быстрой идентификации различных бактериологических штаммов.

U1 — CCAGCAGCCGCGGTAATACG,

U2 — ATCGG(C/T)TACCTTGTTACGACTTC.

Таблица 7.6 — Результаты сравнительного анализа бактериологическими методами и методом ПЦР

| Условное обозначение собаки | Результат бактериологического исследования образцов крови, взятых у животных ( <i>дата взятия образца, № исследования, результат</i> ) |         |   | Интерпретация         |
|-----------------------------|--|---------|---|-----------------------|
|                             | после бак. (инфицирования <i>S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA)   | Бак/ПЦР | Бак. инфицирование <i>S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA) |                       |
| А(26)                       | — <i>выделен S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA  | Да/да   | — <i>выделен S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA           | Да/нет (не совпадает) |
| Б(27)                       | — <i>выделен S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA  | Да/да   | — <i>выделен S. Simulans</i>                          | Нет/нет (совпадает)   |
| В(28)                       | — <i>выделен S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA)   | Да/да   | — <i>выделена E.coli</i>                              | Нет/нет (совпадает)   |
| Г(29)                       | — <i>выделен S. simulans</i>   | Да/да   | — <i>выделен S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA           | Нет/нет (совпадает)   |
| Д(30)                       | — <i>выделен S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA)   | Да/да   | — <i>выделен S. aureus</i> ATCC 35592, MRSA           | Да/да (совпадает)     |

Условия проведения ПЦР были стандартными для SybrGreen протокола.

Нами был проведен анализ кривых плавления. Кривые по температуре плавления четко делятся на три группы. Первую группу составили образцы, полученные от 3 собак (А, В, Г), в третьей части эксперимента (графа 3-и сутки после операции), у которых бактериологически идентифицирован *S. aureus* ATCC 35592. Вторую группу составила *E.coli*. Третья группа, в которую вошли различные микроорганизмы — как представители нор-

мальной микрофлоры, так и *S. Aureus*, но по данным анализа кривых плавления — это другие виды стафилококка. В качестве дополнительного контроля был использован штамм АТСС 25923, с которым совпадают кривые плавления некоторых образцов. При попарном сравнении вторых и третьих образцов полное совпадение видов микроорганизмов (второй и третий образцы) отмечено только для собаки Д.

Таким образом, можно предположить, что у части инфицированных собак (А и Д) произошло устойчивое инфицирование контрольным штаммом *S. Aureus*, а у части животных (Б, В, Г) наряду с контрольным стафилококком идентифицирована нормальная микрофлора и, вероятно, другие виды стафилококка, что свидетельствует о возможной контаминации и индивидуальном иммунном ответе, способном подавить *S. Aureus*. Результаты ПЦР совпадают с бактериологическими по 4 из 5 животных (собаки Б, В, Г, Д).

Иммунологический анализ результатов не дал, поскольку были использованы тест-системы для определения антител к *Staph. Aureus*, предназначенные для человека. По-видимому, необходимы тест-системы для оценки клеточного иммунитета собаки, которые оказались для нас недоступны.

На завершающем этапе эксперимента было оперировано еще 5 животных контрольной группы. Им вводили антибиотик Бициллин внутримышечно в дозе 300 000 ЕД на 2-е сутки, что позволило избежать их гибели, но при этом сохранялась морфологическая картина инфицирования кондуитов.

Таким образом, из приведенного материала следует, что:

1. Наличие субкультуральной бактериемии не вызывает клинической и лабораторной картины системного воспалительного ответа, но вызывает осложнения со стороны искусственного протеза, сходные с таковыми при сепсисе.

2. Развитие инфекционных осложнений не зависит от дозы патогенного агента.

3. По данным проведенных нами исследований, от 40 до 60 % животных оказались инфицированы сапрофитной флорой вместо эталонного штамма *St. aureus*, использованного для первичного инфицирования. Можно предположить, что инфицирование малыми дозами патогенной микрофлоры запускает процесс десенсибилизации иммунной системы хозяина, что создает условия для инфицирования сапрофитной флорой, которая, в свою очередь, приводит к развитию септических осложнений.

4. Для создания экспериментальной модели потенциального инфицирования искусственного протеза сосуда, сходной с наличием гнойно-трофических нарушений, достаточно однократного введения *St. aureus* в дозе  $1,25 \times 10^6$  бактерий с последующей однократной инъекцией антибиотика пенициллинового ряда, чтобы избежать гибели животных от септических осложнений со стороны протеза при сохранении морфологической картины инфицирования кондуитов.

## 7.2. ИМПЛАНТАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Экспериментальные вмешательства проводились в соответствии с разработанным протоколом. Вводный наркоз осуществлялся посредством однократного внутримышечного введения 5 % раствора кетамина (препарат Калипсол) в дозе 6 мг/кг. Далее наркоз углублялся и поддерживался, по мере необходимости, в течение операции препаратами Тиопентал натрия (в среднем 500 мг на 1 животное) и смесью Фентанила (0,005 %) и Дроперидола (0,25%) в соотношении 1:2. Животное укладывалось на спину и фиксировалось на специализированном операционном столе для больших лабораторных животных. После соответствующей подготовки операционного поля, обеспечивался доступ к кровеносным сосудам бедра и шеи.

### *Гематологические исследования*

В ходе операции осуществлялся забор крови для гематологических исследований. Кровь отбирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) по 3 мл. Дальнейшие исследования проводили на гематологическом анализаторе «MICROS 60» («HoribaABX diagnostics», США), в ходе которых определяли следующие показатели:

- количество эритроцитов (RBC);
- концентрация гемоглобина (HGB);
- гематокрит (HCT);
- среднеклеточный объем эритроцитов (MCV);
- среднеклеточный гемоглобин (MCH);
- среднеклеточная концентрация гемоглобина (MCHC);
- ширина распределения эритроцитов (RDW) тромбоцитов;
- количество лейкоцитов (WBC);
- концентрация лимфоцитов (LYM);
- концентрация моноцитов (MON);
- концентрация гранулоцитов (GRA);
- количество тромбоцитов (PTL);
- тромбоцитокрит (PCT);
- средний объем тромбоцитов (MPV);
- дисперсия распределения тромбоцитов по объему (RDW).

Подсчет лейкоцитарной формулы осуществлялся в ходе микроскопического анализа мазков крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, с использованием микроскопа Axiovert 200 (Carl Zeiss, Germany).

### *Кондуиты*

В качестве протеза использовался ПТФЭ кондуит, в качестве поверхностной аутовены — большая подкожная вена. Взятие вены осуществляли на голени после обработки антисептиком в стерильных условиях. В качестве глубокой вены использовали участок бедренной вены бедра длиной 8–10 см, формировали комбинированные заплаты: бедренная вена + поверхностная вена и бедренная вена+ПТФЭ.

Вышеперечисленные кондуиты имплантировали в бедренную позицию с двух сторон.

В послеоперационном периоде осуществлялся мониторинг жизненных функций, показателей крови, определение динамики окружности бедра после изъятия вен. Инфицирование моделировалось путем внутривенного введения культуры staph за 10 минут до создания сосудистых анастомозов (подробно методика описана в предыдущем разделе). Для контроля забиралась кровь на бактериологическое исследование и ПЦР до и после введения культуры. Методику приготовления культуры использовали следующую:

Календарные даты и основные параметры выполненных операций приведены в таблице 7.7.

Таблица 7.7 — Общая схема эксперимента

| № собаки | Имплантация    |        | K-ра staph. |
|----------|----------------|--------|-------------|
|          | слева          | справа |             |
| 1        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 2        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 3        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 4        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 5        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 6        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 7        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 8        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 9        | Бедренная вена | ПТФЭ   | Нет         |
| 10       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 11       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 12       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 13       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 14       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 15       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 16       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 17       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 18       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 19       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 20       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 21       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 22       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 23       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 24       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 25       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 26       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 27       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 28       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 29       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |
| 30       | Бедренная вена | ПТФЭ   | Инф.        |

Как показали результаты наблюдения, в большинстве случаев, состояние собак в первые несколько дней после операции было адекватным тяжести хирургического вмешательства. Двигательная активность была значительно снижена, что связано с действием наркотических анальгетиков (первые сутки после операции), а также характером операционной раны.

На 3–5 сутки от массивного кровотечения из анастомозов погибли 9 животных. В последующем было решено использовать антибиотик Бициллин однократно через 24 часа после операции для предотвращения гибели животных.

Введение в послеоперационном периоде антибиотиков (Бициллин) и анальгетиков (Баралгин, Максиган) позволило избежать случаев развития септических осложнений, гибели и осложнений в результате болевого шока и др.

К 3-м суткам констатировали улучшение общего состояния оперированных животных: отмечалось значительное повышение двигательной активности (собаки вставали на ноги и могли перемещаться по клетке), восстановление пищевого поведения, потребления жидкости и пр.

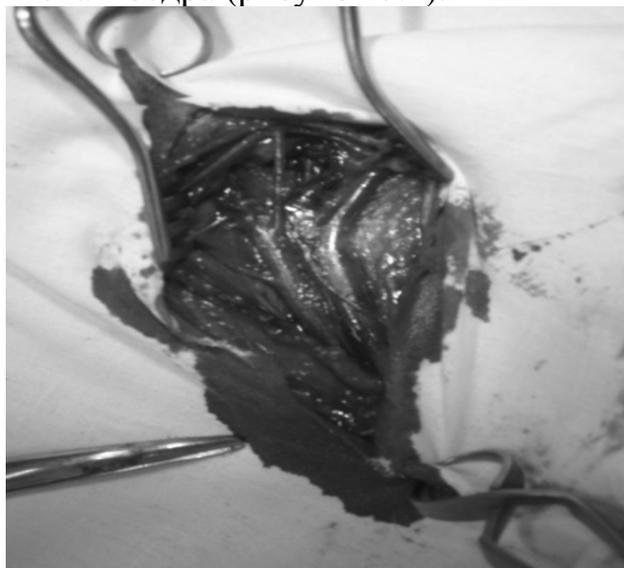
По истечении 1–2 недель наблюдения состояние всех собак нормализовалось.

Послеоперационный уход в этом случае, как и у неинфицированных животных, заключался в кормлении, контроле состояния кожного шва и введении анальгетиков (Баралгин, Максиган). Однако у инфицированных животных, в соответствии с целью эксперимента, не проводился курс антибиотикотерапии.

Нами разработан способ подготовки аутовенозной глубокой вены для последующего использования в качестве трансплантата. Учитывая значительный перепад диаметров подвздошной и бедренной артерий: до 3–4 мм у человека, до 2 мм у собаки — имплантация аутовены проводилась без реверсирования.

*Всем собакам мы выполняли имплантацию комбинированных заплат в бедренную артерию.*

Под тиопенталовым наркозом в стерильных условиях продольным разрезом в проекции сосудисто-нервного пучка на бедре осуществляется доступ к глубоким венам бедра (рисунок 7.1).



**Рисунок.7.1 — Бедренные сосуды собаки**

После внутривенного введения раствора гепарина сульфата из расчета 100 ЕД/кг массы тела выделяется бедренная вена (рисунок 7.2) — проксимальный и дистальный концы перевязываются и пересекаются (рисунок 7.3).



**Рисунок 7.2 — Мобилизованная бедренная вена**



**Рисунок 7.3 — Бедренная вена иссечена**

Участок вены помещается в консервирующий раствор. После контроля гемостаза ложа выделенной вены операционная рана послойно ушивается. Оставляется открытым участок раны в проекции скарповского треугольника для последующего наложения дистального анастомоза. Выделяется участок общей бедренной артерии в месте бифуркации на глубокую и поверхностную артерии бедра. Выделенные артерии берутся на держалки лавсан 0000.

Сосудистыми зажимами «бульдог» пережимаются общая бедренная артерия, поверхностная артерия бедра и глубокая артерия бедра. Монофиламентной нерассасывающейся нитью prolene 6/0 с иглой 12 мм непрерывным швом вшиты заплаты в бок общей бедренной артерии (рисунок 7.4).



**Рисунок 7.4 — Вид бедренной артерии после реконструкции**

Морфологическое исследование микропрепаратов проводилось на базе патоморфологической группы ЦНИЛ БелМАПО. Материалом для гистологического исследования послужили участки ткани в месте анастомоза взятых от неинфицированных лабораторных животных через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации заплат в бедренные артерии (рисунок 7.5):

- артерия-протез;
- протез-бедренная вена;
- бедренная вена-артерия;
- артерия-поверхностная вена;
- поверхностная вена-бедренная вена.



**Рисунок 7.5 — Заплата, состоящая из бедренной вены и ПТФЭ через 6 месяцев**

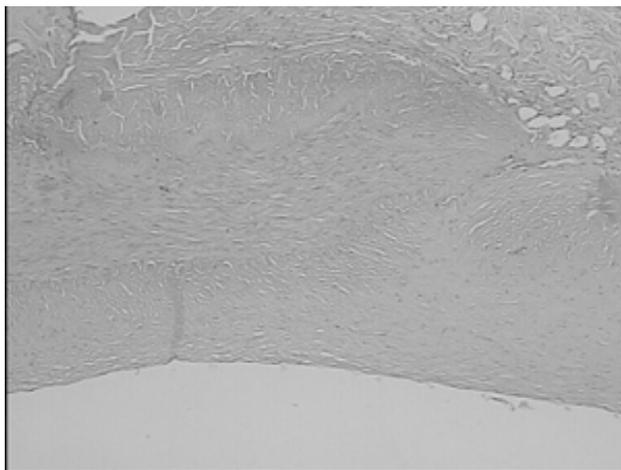
Фрагменты исследуемых участков иссекали дистально и фиксировали в 10 % нейтральном формалине в течение 48 часов. Затем промывали в проточной воде в течение нескольких часов, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70 %, 95 % и абсолютный спирт). Далее материал

проводили через три смены ксилола (по 20 мин. в каждом), ксилол-парафин (1 час), расплавленный парафин (дважды по 90 мин при 56° С) и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3,5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Каждый исследуемый случай подвергался обзорной микроскопии, при которой оценивались общий характер строения стенки артерий, объемные взаимоотношения интимы и меди, наличие патологических изменений в сосудах.

Комплекс гистологических и морфометрических исследований проводился на микроскопе Leica DMLS (Германия). Морфометрическое исследование включало определение толщины соединительнотканной капсулы. Статистическая обработка данных проводилась с помощью «Microsoft Office Excel 7.0». При этом определяли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ).

При морфологическом исследовании полученных образцов определяются новообразованные эластические волокна и мембраны, развитие неоинтимы. Формирование неоинтимы хорошо можно было проследить на участках с аутовенозной заплатой. Образование неоинтимы происходит за счет пролиферации гладкомышечных клеток, появления коллагеновых и эластических волокон, четко видна наружная эластическая мембрана (рисунок 7.6).

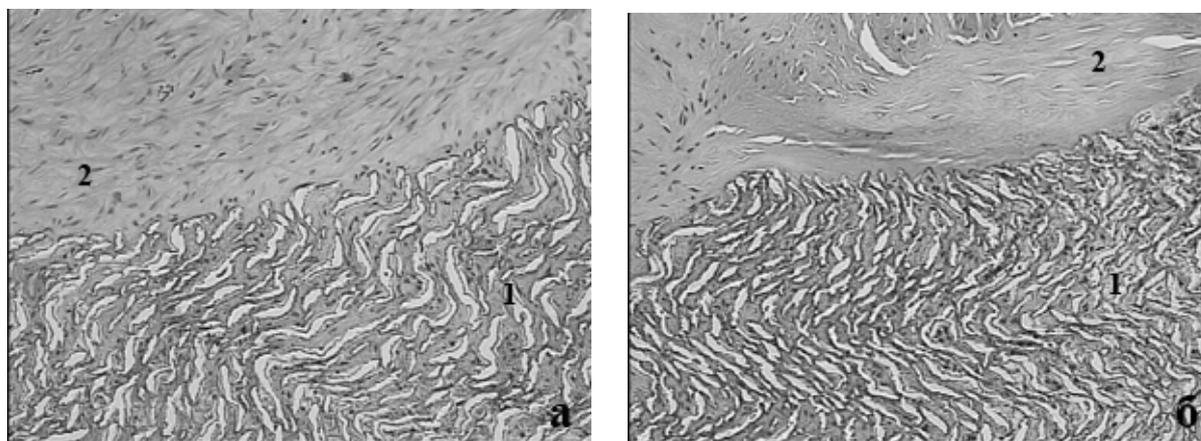


**Рисунок 7.6 — Морфология анастомоза: участок глубокая вена-артерия. Стрелкой обозначен участок неоинтимы. Окр. гематоксилином и эозином, x100.**

В средней части венозной стенки виден фиброз, нарушение ориентации клеточных структур, на границе с коллагеновым рубцом наблюдаются узловатые структуры гипертрофированных эпителиоподобных клеток, цитоплазма которых содержит вакуоли и пикнотичное ядро, формирование щелевидных сосудов и элиминация клеток.

При гистологическом исследовании препаратов, содержащих протез (ПТФЭ), было выявлено постепенное прорастание протеза фиброзной тканью, признаков воспаления обнаружено не было. Часть протеза была окружена формирующимся молодым рубцом, представленным густоклеточной

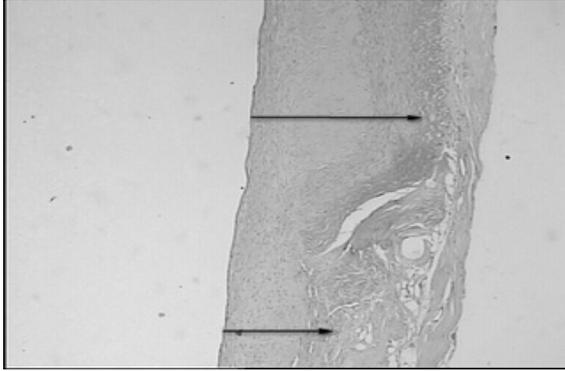
фиброзной тканью с полиморфными фибробластами разной направленности и гладкомышечными клетками с набухшими, слабоконтурированными ядрами, отмечается базофилия межклеточного матрикса (рисунок 7.7а), другая часть — грубоволокнистым коллагеновым рубцом с признаками гиалиноза и присутствием небольшого количества фибробластов (рисунок 7.7б).



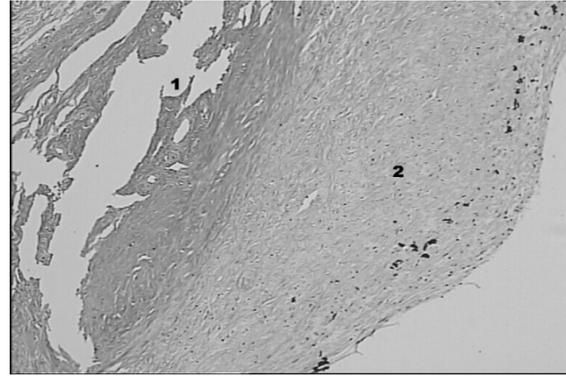
**Рисунок 7.7 — Участок протез-глубокая вена:  
формирующийся молодой рубец (а),  
грубоволокнистый коллагеновый рубец (б):  
1 — зона протеза, 2 — зона рубца.  
Окр. гематоксилином и эозином, × 200.**

Таким образом, проведенное гистологическое исследование участков ткани в местах анастомоза через 3 месяца после протезирования показало, что в зоне протеза (ПТФЭ) отсутствуют признаки воспаления и происходит постепенное формирование коллагенового рубца. Также было замечено, что на участках с аутовенозной заплатой происходит четкое формирование неоинтимы.

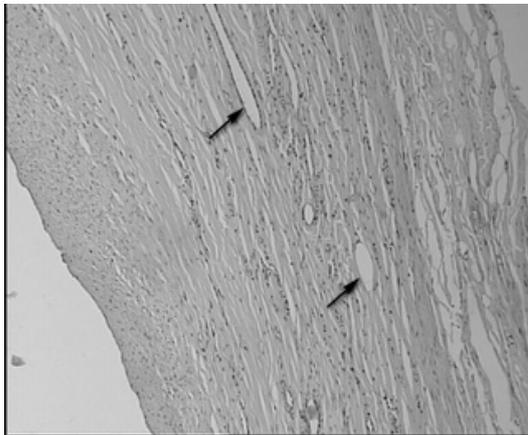
При морфологическом исследовании участка артерия-поверхностная вена на некоторых участках вены наблюдалось формирование атеросклеротической бляшки. Определялись слабый фиброз субэндотелиального слоя и дистрофические изменения средней оболочки венозной стенки, обусловленные уменьшением эластичности и замещением большей части мышечного слоя стенки соединительной тканью, небольшой отек адвентиции (рисунок 7.8). Такая же картина наблюдалась и на участках сегмента поверхностная (подкожная) вена задней конечности-глубокая вена бедра. Отмечалось увеличение толщины интима-медиа, особенно ближе к участку сшивания протезов (рисунок 7.9). В зависимости от срока выведения животного можно было проследить формирование щелевидных сосудов (на всех сроках) и появление уже новообразованных сосудов (*vasa vasorum*) в неоинтимае, в средней оболочке вен и на границе медиа-адвентиция (9 и 12 мес.) (рисунок 7.10). Обращает на себя внимание потеря внутренней эластичной мембраны сосуда и обнажение среднего слоя стенки артерии, происходит образование эрозий стенки сосуда (рисунок 7.11).



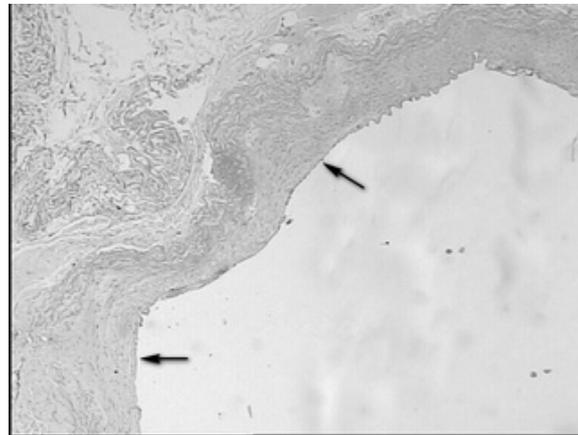
**Рисунок 7.8 — Морфологическая картина стенки поверхностной вены (9 мес.):**  
**1 — дистрофические изменения меди;**  
**2 — формирующаяся атеросклеротическая бляшка. Окр. по MSB, ×100**



**Рисунок 7.9 — Участок артерия-поверхностная (подкожная) вена задней конечности (12 мес.):**  
**Стрелками указана толщина интимы-меди**  
**Окр. гематоксилином и эозином, ×50**



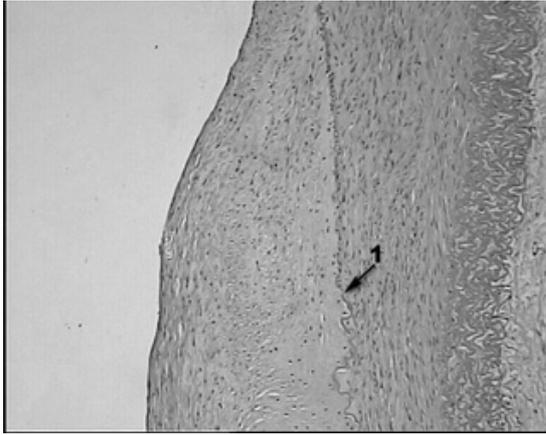
**Рисунок 7.10 — Морфологическая картина стенки поверхностной вены (12 мес.). Стрелками указаны сформированные сосуды. Окр. гематоксилином и эозином, ×100**



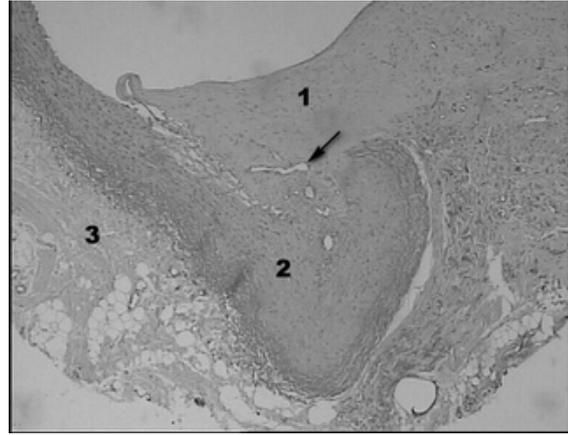
**Рисунок 7.11 — Морфологическая картина сегмента артерия-поверхностная вена (12 мес.). Стрелками указаны участки эрозий. Окр. гематоксилином и эозином, ×50**

На некоторых участках артерий с выраженной неоинтимой, ближе к зоне сшива с протезом, также было замечено исчезновение внутренней эластичной мембраны, усиленная пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) с набухшими ядрами, большая часть ГМК неоинтимы имела гистологически неизмененную структуру (рисунок 7.12). Сохранившиеся эндотелиоциты расположены относительно равномерно, слегка отечны, преимущественно округлые, в местах разрастания неоинтимы уплощены.

При изучении стенки артерии в зоне имплантации обнаружены разрастания неоинтимы, признаки воспаления отсутствуют, характерно неравномерное распределение ГМК и частичный фиброз меди, отек адвентиции. Присутствие сформированных и формирующихся сосудов. Таким образом, изменения отмечаются во всех слоях стенки артерии (рисунок 7.13).

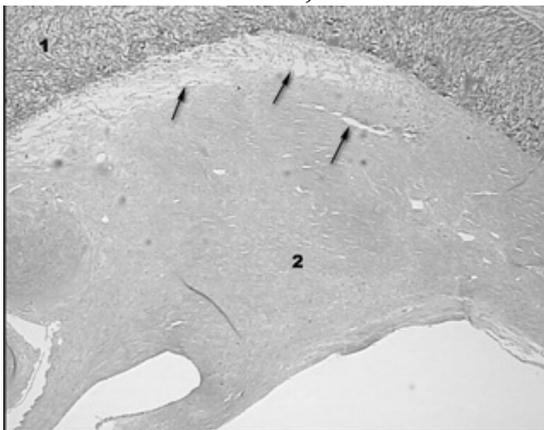


**Рисунок 7.12** — Морфологическая картина участка стенки аорты (12 мес.):  
1 — зона исчезновения внутренней эластичной мембраны.  
Окр. гематоксилином и эозином,  $\times 100$

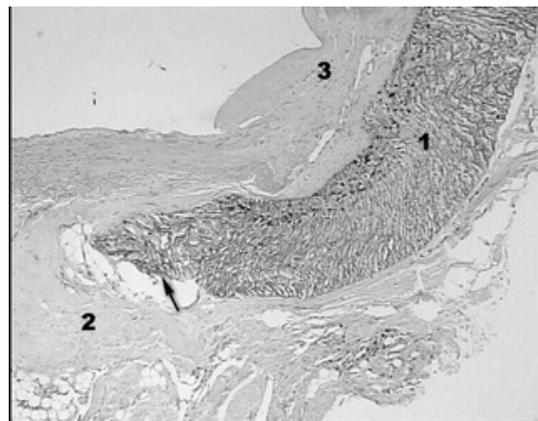


**Рисунок 7.13** — Участок протеза глубокая вена-артерия: 1 — неоинтима, 2 — медиа, 3 — отек адвентиции.  
Окр. гематоксилином и эозином,  $\times 50$

При гистологическом исследовании зоны анастомоза, содержащей протез (ПТФЭ), обнаружены следующие изменения: выявлено постепенное прораствание протеза соединительной тканью, с люминальной стороны протез огорожен четко сформированной соединительнотканной капсулой, на границе протеза с адвентицией отмечается наличие грануляционного вала с макрофагальной инфильтрацией. В капсуле можно проследить формирование щелевидных сосудов (6, 9 мес.) и наличие большого количества *vasa vasorum* (12 мес.), особенно их скопление вдоль протеза. Наблюдается присутствие небольшого количества фибробластов, появляются единичные эндотелиальные клетки, а также скопления миобластов (рисунки 7.14, 7.15).



**Рисунок 7.14** — Гистологическое исследование зоны анастомоза содержащей протез (ПТФЭ) (9 мес.):  
1 — материал протеза,  
2 — образованная соединительнотканная капсула, стрелками указаны формирующиеся сосуды. Окр. MSB,  $\times 100$



**Рисунок 7.15** — Гистологическое исследование зны анастомоза содержащей протез (ПТФЭ) (12 мес.):  
1 — материал протеза, 2 — склерозированная адвентиция, 3 — образованная соединительнотканная капсула, стрелкой обозначен грануляционный вал.  
Окр. гематоксилином и эозином,  $\times 50$

При гистологическом исследовании сформированной соединительнотканной капсулы наблюдалось уменьшение ее толщины к 12 месяцам. При этом отмечается длительно сохраняющийся отек стенки сосуда и сохранение минимально выраженной воспалительной реакции в зоне протез-адвентиция. Также было замечено, что на участках аутоуев, особенно в местах анастомозов, происходит четкое формирование неоинтимы, причем при использовании глубокой вены неоинтима образуется уже к 3 месяцам, а при использовании подкожной вены — к 6.

По мере удлинения послеоперационного периода прослеживается развитие эластических мембран и довольно четкая дифференцировка структурных элементов стенки протеза в виде четкого разделения на слои, соответствующие оболочкам артерии, обнаруживаются формирующийся эндотелий, а также скопления миобластов, что говорит о формировании ГМК, происходит постепенная васкуляризация соединительнотканной капсулы и наружной оболочки.

Из вышеизложенного следует, что:

1. Артериализация глубокой вены и развитие неоинтимы начинается в срок до 3 месяцев с момента включения в артериальный кровоток.

2. Адаптация поверхностной вены к новым гемодинамическим условиям наступает позже, чем глубокой вены (развитие неоинтимы в срок 6 и 3 месяца соответственно).

3. Несмотря на более интенсивный рост неоинтимы в срок 6 и 9 месяцев по сравнению с артерией, к сроку 12 месяцев глубокая вена отличается меньшей гиперплазией интимы, чем аутоартерия.

4. Глубокая вена нижних конечностей отличается лучшей адаптацией к включению в артериальный кровоток по сравнению с подкожной веной и сопоставима по качеству замещения с аутоартерией.

## **ГЛАВА 8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРВИЧНЫХ АУТОВЕНОЗНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА В КЛИНИКЕ**

### **8.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕГМЕНТОВ ГЛУБОКИХ ВЕН, НАИБОЛЕЕ БЕЗОПАСНЫХ ДЛЯ ИЗЪЯТИЯ ИЗ КРОВОТОКА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ФЛЕБОТРОМБОЗА**

При разработке метода аутовенозной реконструкции аорто-подвздошного сегмента для первичного хирургического лечения при критической ишемии и подготовки его к клиническому применению, одним из основных поводов для беспокойства служили последствия нарушения венозного оттока. Как известно, система нижней полой вены представляет собой сложный комплекс анатомических структур, направленных на преодоление воздействия гидростатического давления и обеспечение постоянного венозного оттока против силы тяжести. Основными венозными магистральями нижних конечностей являются глубокие вены. Наиболее частой причиной окклюзии глубоких вен являются тромбозы, которые часто приводят к развитию постфлебитических явлений и развитию тяжелых форм хронической венозной недостаточности. В связи с этим мы попытались определить сегмент глубокого венозного русла, который был бы наиболее безопасным для изъятия.

Острый флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей является многофакторным заболеванием [248]. Поскольку основной целью этого исследования явилось определение исходов заболевания в зависимости от локализации и протяженности окклюзии различных сегментов глубоких вен нижних конечностей с целью прогнозирования возможности хирургического изъятия венозных сегментов различной локализации, то актуальным являлось исключение из исследования факторов невенозного характера. Исходя из этой цели, ставились следующие задачи:

- Обеспечить однородность исследуемых групп по половому и возрастному признакам.
- Исключить возможное влияние выраженных факторов риска на развитие заболевания и его последствий.
- Определить последствия развития острых тромботических окклюзий различных сегментов глубоких вен нижних конечностей.

Нами был изучен 91 пациент — 54 мужчины и 37 женщин в возрасте от 17 до 88 лет — находившийся в отделении хирургии сосудов У «ГОККД» за период 2004–2005 гг. У них был диагностирован флеботромбоз на основании клинических данных с обязательным проведением ультразвукового

дуплексного сканирования. Исследование носит смешанный характер: отбор пациентов для включения в группы осуществлялся ретроспективно, дальнейшие наблюдения носили проспективный характер. Выделяли следующие группы пациентов:

*По локализации:*

1. Илеофemorальный.
2. Феморальный.
3. Голени.
4. Всей ноги.

Илеофemorальным флеботромбозом считали вовлечение сегментов нижней полой вены, общей и наружной подвздошной вен, общей бедренной и глубокой вены бедра.

Феморальным флеботромбозом считали поражение поверхностной бедренной вены.

Флеботромбозом голени считали поражение подколенной, малоберцовой и задней большеберцовой вен.

Флеботромбозом всей ноги считали тотальное поражение вышеуказанных сегментов.

Поскольку отбор пациентов производился ретроспективно, не представилась возможность изначального точного топического деления пациентов.

*По распространенности выделяли:*

1. Унилатеральный.
2. Билатеральный.

Острым считали флеботромбоз давностью до семи суток от начала заболевания.

Из исследования исключали пациентов:

- с клинически массивными флеботромбозами (phlegmasia caerulea dolens, венозная ишемия нижней конечности);
- подходящих для тромболитической терапии;
- имеющих флотирующие тромбы;
- имеющих проявления тромбоэмболии легочных артерий;
- с патологией систем гемостаза;
- беременных.

Для оценки отдаленных последствий использовали клинические и ультразвуковые критерии. Клиническими критериями служили критерии CEAP [219] с разделением по классам:

Класс 0 — никаких проявлений.

Класс 1 — телеангиоэктазии, ретикулярный варикоз.

Класс 2 — варикозные вены.

Класс 3 — отек без кожных изменений.

Класс 4 — гиперпигментация или липодеоматосклероз.

Класс 5 — кожные изменения с зажившей язвой.

Класс 6 — кожные изменения с открытой язвой.

Для ультразвукового исследования глубоких вен нижних конечностей использовали аппарат Siemens G60S. Исследование производили в горизонтальном положении, для проксимальных сегментов использовали датчик 5 МГц и для дистальных сегментов — датчик 10 МГц. Все исследования производил один врач УЗД. Исследовались следующие сегменты: нижняя полая вена, наружная и общая подвздошные вены, общая бедренная вена, глубокая вена бедра, поверхностная вена бедра, подколенная вена, малоберцовая и задняя большеберцовая вены. Использовали В-режим и режим Доплера. Признаком клапанной несостоятельности считали ответ на пробу Вальсальвы и на внешнюю компрессию при наличии ретроградного кровотока более 2-х секунд. Критерием для диагностики окклюзии являлось наличие эхопозитивного препятствия в просвете сосуда и отсутствие реакции на компрессию.

Использовали следующие ультразвуковые критерии (по NA ISCVS/SVS) [219]:

1. Наличие нового некомпессируемого венозного сегмента.
  2. Более, чем на 4 мм увеличение вышележащей вены при изменении локализации предыдущего тромба.
  3. Увеличение протяженности непрокрашиваемого при УЗДС сегмента.
- Общая характеристика исследуемых пациентов приведена в таблице 8.1.

Таблица 8.1 — Общая характеристика исследуемых пациентов

| Локализация поражения | Количество пациентов | Пол         |             | Возраст, лет | Сторона поражения |             |
|-----------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|-------------------|-------------|
|                       |                      | муж         | жен         |              | правая            | левая       |
| Илеофemorальный       | 23                   | 14 (60,9 %) | 9 (39,1 %)  | 56,3 ± 17,2  | 14 (64,2 %)       | 9 (35,8 %)  |
| Феморальный           | 37                   | 23 (62 %)   | 14 (38 %)   | 60,2 ± 14,9  | 18 (48,6 %)       | 19 (51,4 %) |
| Голени                | 26                   | 14 (54 %)   | 12 (46 %)   | 51 ± 15,5    | 17 (65,4 %)       | 9 (34,6 %)  |
| Всей ноги             | 5                    | 3 (3,3 %)   | 2 (2,2 %)   | 66,1 ± 11,1  | 3 (3,3 %)         | 2 (2,2 %)   |
| Всего                 | 91                   | 54 (59,3 %) | 37 (40,7 %) |              | 52 (57,2 %)       | 39 (42,8 %) |

Группа пациентов с илеофemorальным флеботромбозом (ИФТ) включала 23 человека. Средний возраст составил 56,3 ± 17,2 лет. В этой группе было 14 (60,9 %) мужчин и 9 (39,1 %) женщин. Правостороннее поражение встречалось в 14 (60,9 %) случаях. Из них 9 (64,3 %) мужчин в возрасте 53,2 ± 21,2 лет и 5 (35,7 %) женщин в возрасте 55,6 ± 18,1 лет. Левостороннее поражение было диагностировано в 9 (39,1 %) случаях. Из них 5 (55,5 %) мужчин в возрасте 54,6 ± 15,6 лет и 4 (44,5 %) женщин в возрасте 66,3 ± 8,06 лет.

Группа пациентов с феморальным флеботромбозом (ФФТ) включала 37 человек. Средний возраст составил 60,2 ± 14,9 лет. В этой группе было 23 (62 %) мужчины и 14 (38 %) женщин. Правостороннее поражение встречалось в 18 (48,6 %) случаях. Из них 11 (61,1 %) мужчин в возрасте 61,8 ± 13,2 лет и 7 (38,9 %) женщин в возрасте 53,9 ± 16,3 лет. Левостороннее поражение встречалось в 19 (51,4 %) случаях. Из них 13 (68,4 %) мужчин в возрасте 64,5 ± 12 лет и 6 (31,6 %) женщин в возрасте 58 ± 20,9 лет.

Группа пациентов с флеботромбозом голени (ФГ) включала 26 человек. Средний возраст составил  $51 \pm 15,5$  лет. В этой группе было 14 (54%) мужчин и 12 (46 %) женщин. Правостороннее поражение встречалось в 17 (65,4 %) случаях. Из них 9 (52,9 %) мужчин в возрасте  $56,1 \pm 17,8$  лет и 8 (47,1 %) женщин в возрасте  $47,25 \pm 11,87$  лет. Левостороннее поражение встречалось в 9 (34,6 %) случаях. Из них 6 (66,6 %) мужчин в возрасте  $46,8 \pm 16,7$  лет и 3 (33,3 %) женщин в возрасте  $54,33 \pm 18,82$  лет.

Группа пациентов с флеботромбозом всей ноги (ТФ) включала 5 человек. Средний возраст составил  $66,1 \pm 11,1$  лет. В этой группе было 3 мужчин и 2 женщины. Правостороннее поражение встречалось в 3 случаях. Из них левостороннее поражение встречалось в 2 случаях.

Достоверных различий в качественном составе групп по возрастному признаку не выявлено.

Отмечались следующие зависимости:

1. Наиболее часто в стационарном лечении нуждались больные с поражением глубоких вен бедра (40,66 %).

2. Поражению глубоких вен голени подвержен наиболее молодой возраст ( $51 \pm 15,5$  лет).

3. Илеофemorальные флеботромбозы и флеботромбозы голени чаще поражали правую конечность, в отличие от femорального флеботромбоза.

4. Выраженных возрастных различий по заболеваемости острым илеофemorальным флеботромбозом у пациентов обоих полов нет.

5. Поражение глубоких вен бедра у женщин с увеличением возраста становится реже, в отличие от мужчин.

6. Пик заболеваемости флеботромбозом голени у женщин приходится на 41–48 лет, у мужчин — позже – 57–64 года.

#### ***Клиническая характеристика исследуемых групп при первичной госпитализации***

Клинические проявления выражались в наличии или отсутствии отека конечности (класс 3 или класс 0 соответственно). На этом этапе развития заболевания, учитывая малую длительность (до 3 суток) телеангиоэктазии, ретикулярный варикоз, варикозные вены, отек без кожных изменений, гиперпигментация или липодеоматосклероз, кожные изменения с зажившей язвой, кожные изменения с открытой язвой отсутствовали.

Средний клинический класс при илеофemorальном флеботромбозе составил 2,23, причем у мужчин он был 2,14, у женщин — 2,33.

Средний клинический класс при femоральном флеботромбозе составил 1,64, причем у мужчин он был 1,56, у женщин — 1,71.

Средний клинический класс при флеботромбозе голени составил 1,96, причем у мужчин он был 1,92, у женщин — 2,00.

Средний клинический класс при тотальном флеботромбозе составил 3,0, причем у мужчин и у женщин он был одинаков.

При помощи критерия Уилкоксона выявили отсутствие различий в зависимости от пола и возраста ( $W = 1,6$ ,  $p = 0,1$ ).

Средний клинический класс при феморальном флеботромбозе был достоверно ниже, чем при поражениях других локализаций ( $p = 0,048$ ,  $F = 4,3$ ).

### ***Клиническая характеристика групп через 6 месяцев***

Группа пациентов с ИФТ включала 23 человека. Класс 0 встречался в 8,7 %. Класс 1 не встречался. Класс 2 встречался в 34,8 % случаев. Класс 3 — 13 %. Класс 4 — 39,1 %. Класс 5 — 4,3 %. Класс 6 не встречался.

Группа пациентов с ФФТ включала 37 человек. Класс 0 встречался в 37,7 %. Класс 1 не встречался. Класс 2 — 5,4 % случаев. Класс 3 — 54 %. Класс 4 составил 2,7 %. Классы 5 и 6 не встречались.

Группа пациентов с ФГ включала 26 человек. Класс 0 встречался в 7,7 %. Класс 1 не встречался. Класс 2 — 23,1 %. Класс 3 — 46,1 %. Класс 4 — 23,1 %. Классы 5 и 6 не встречались.

Группа пациентов с тотальным поражением составила 5 человек. Из них классы 1–3 не встречались, класс 4 составил 20 %, класс 5 — 60 % и класс 6 — 20 % всех случаев в этой группе.

Из изложенного вытекает следующее:

1. Наиболее часто в стационарном лечении нуждались больные с поражением глубоких вен бедра (40,66 %).

2. Поражению глубоких вен голени подвержен наиболее молодой возраст ( $51 \pm 15,5$  лет).

3. Пик заболеваемости флеботромбозом голени у женщин приходится на 41–48 лет, у мужчин — позже — 57–64 года.

4. При развитии заболевания клинические проявления при феморальном флеботромбозе наименее выражены ( $p = 0,048$ ).

5. Через 6 месяцев наиболее тяжелые последствия наблюдались при тотальном флеботромбозе.

6. Через 6 месяцев последствия илеофеморального флеботромбоза и флеботромбоза голени были схожими.

7. Через 6 месяцев наименее тяжелые последствия наблюдались при феморальном флеботромбозе ( $p = 0,048$ ,  $F = 4,3$ ).

8. Выключение из кровотока поверхностной бедренной вены представляется наиболее безопасным.

## 8.2. МЕТОД РЕКОНСТРУКТИВНОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОККЛЮЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Целесообразность реконструктивного оперативного лечения с применением фрагментов глубоких вен нижних конечностей при окклюдизирующих заболеваниях аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском гнойно-некротических осложнений*

В связи с ростом сердечно-сосудистой патологии и старением населения постоянно растет и количество попыток хирургической коррекции этих заболеваний. Реконструкции аорты и ее терминальных ветвей производятся с применением искусственных протезов. Проблемы с протезом могут не проявляться в течение нескольких лет, поэтому требуется длительный срок наблюдения за такими больными.

Наиболее грозным осложнением при использовании искусственных сосудистых протезов является их нагноение. Хотя инфицирование протезов происходит с низкой частотой, но в большинстве случаев имеет место летальный исход или потеря конечности. Средняя частота варьирует от 1,34 % при ограничении исследования аортальными реконструкциями до 6 % при включении в наблюдение бедренно-подколенных шунтирований. При этом летальность составляет около 75 % при вовлечении аортального сегмента, а 75 % выживших пациентов потеряли конечности.

Наиболее распространенной причиной инфицирования является контаминация кондуита во время имплантации. Инфицирование также может возникать в результате интраоперационных технических ошибок. Протез может контаминироваться из-за контакта с кожей. Риск контаминации протеза со стороны кожных покровов возрастает при поверхностном расположении реконструируемых артерий как, например, при бедренных и подколенных анастомозах. Другим источником инфицирования могут быть воспаленные лимфатические узлы и сосуды. Бедренные доступы особенно рискованны в этом отношении, особенно при наличии инфекции или гангрены нижней конечности.

Хотя прямая контаминация протеза является наиболее распространенной причиной инфицирования, существует другой потенциальный путь. Инфекция может развиваться из-за гематогенной имплантации бактерий на поверхность протеза. В эксперименте было показано, что однократное внутривенное введение  $10^7$  организмов *Staphylococcus aureus* непосредственно перед шунтированием инфраренального отдела аорты сопровождается 100 % инфицированием протеза. Последующие исследования показали, что инфицируемость сосудистого протеза обратно пропорциональна длительности интервала между введением бактерий и имплантацией кондуита. Это уменьшение частоты прямо коррелирует со степенью развития

псевдоинтимы: однако, восприимчивость к инфекции при стандартном содержании микроорганизмов в крови сохраняется в течении года с момента имплантации протеза. В эксперименте частота развития инфекции, связанной с наличием псевдоинтимальных дефектов, составила 30 % после однократного внутривенного введения колонии бактерий через год после имплантации протеза. Значение подобного механизма в клинической практике изучено недостаточно, но не вызывает сомнения существование потенциала для развития транзиторной бактериемии в послеоперационном периоде из таких источников, как мочевые катетеры, внутривенные канюли и наличие нагноительных заболеваний дыхательной системы. Данный механизм также имеет место в развитии отдаленных гнойных осложнений при реконструкциях сосудов эксплантатами, причины которых до недавнего времени не имели объяснения. Гнойные осложнения со стороны протеза могут проявляться в срок от пяти до семи лет с момента первичной операции: в настоящее время не имеет объяснения тот факт, что патогенные бактерии остаются дремлющими в обстоятельствах, при которых единственным механизмом инфекции шунта была интраоперационная контаминация. Наличие дефектов формирования псевдоинтимы, существующих многие годы после имплантации и восприимчивых к воздействию инфекций, таких как одонтогенные и т. п., может обуславливать бактериальное обсеменение просветной поверхности протеза и развитие позднего нагноения протеза.

В настоящее время предпринимаются попытки применения фрагментов глубоких вен нижних конечностей для повторных реконструктивных операций по поводу нагноения ранее имплантированного искусственного протеза. Однако в литературе отсутствует поэтапное описание данного вида лечения. Более того, данный путь применения глубоких вен нижних конечностей имеет ряд недостатков: техническая сложность и большая продолжительность операции, присущая повторным операциям, часто тяжелое состояние больного, обусловленное наличием выраженного гнойного процесса, резко ухудшает прогноз данных операций.

Данный метод лечения основан на применении фрагментов аутологичных глубоких вен нижних конечностей в качестве кондуита для протезирования аорто-подвздошного сегмента у пациентов с наличием гнойно-некротических поражений. Эта технология может быть применена для реконструктивного хирургического лечения окклюзирующих заболеваний аорто-подвздошного сегмента у пациентов в декомпенсированной стадии критической ишемии нижних конечностей как группы повышенного риска гнойно-септических осложнений со стороны искусственного протеза.

#### ***Перечень необходимого оборудования, реактивов и изделий медицинской техники***

Оборудование, применяемое для реконструкции аортоподвздошного сегмента фрагментами глубоких вен нижних конечностей, должно позволять проводить все этапы хирургического вмешательства от разреза кожи до наложения анастомозов.

В таблице 8.2 приведен оптимальный вариант набора оборудования для проведения реконструкции аорто-подвздошного сегмента фрагментами глубоких вен нижних конечностей.

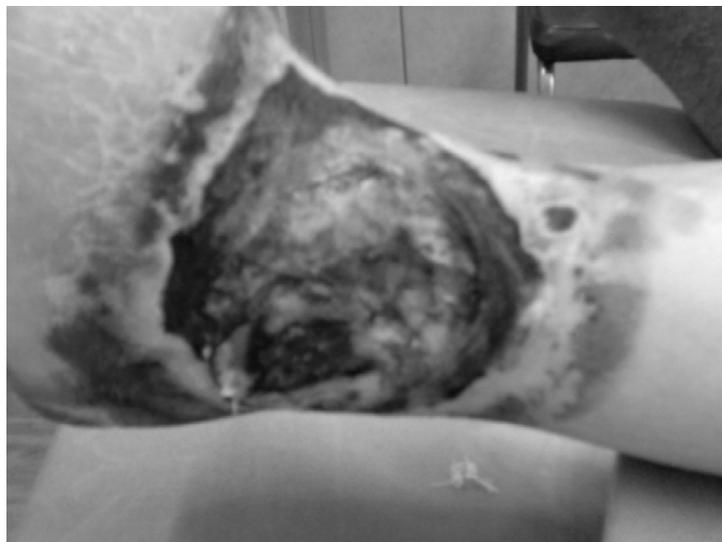
Таблица 8.2 — Примерный перечень необходимого инструментария

| Наименование оборудования и основные характеристики |               | Количество |
|---|---------------|------------|
| <i>Хирургический набор</i>                          |               |            |
| Ручка к скальпелю                                   |               | 1          |
| Крючки Фарабеф                                      |               | 2          |
| Ножницы   |               | 2          |
| Пинцеты   | Анатомический | 2          |
|   | Хирургический | 3          |
|   | Сосудистый    | 4          |
| Цапки бельевые                                      |               | 12         |
| Иглы хирургические                                  |               | 8          |
| Зажим Шамли   |               | 4          |
| Зажим Федорова                                      |               | 1          |
| Зажим «москит»                                      |               | 1          |
| Зажим Бильрота                                      |               | 15         |
| Иглодержатель хирургический                         |               | 4          |
| Корнцанг  |               | 6          |
| <i>Сосудистый набор</i>                             |               |            |
| Ножницы сосудистые                                  |               | 1          |
| Пинцет сосудистый                                   |               | 4          |
| Зажим танталовый                                    |               | 5          |
| Зажим Сатинского                                    |               | 2          |
| Диссектор   |               | 2          |
| Зажим ДеБейки                                       |               | 4          |
| Зажим «бульдог»                                     |               | 8          |
| Иглодержатель сосудистый                            |               | 2          |
| Ранорасширитель                                     |               | 2          |
| Канюля  |               | 2          |
| Клипатор  |               | 2          |
| <i>Лапаротомный набор</i>                           |               |            |
| Зажим Микулича                                      |               | 12         |
| Иглодержатель длинный                               |               | 1          |
| Зеркало печеночное большое                          |               | 2          |
| Зеркало печеночное малое                            |               | 2          |
| Ранорасширитель лапаротомный                        |               | 1          |
| Ранорасширитель рамочный                            |               | 1          |
| <i>Расходные материалы</i>                          |               |            |
| Белье операционное                                  |               |            |
| Шовный материал                                     |               |            |

Набор расходных материалов и лабораторных аксессуаров: резиновые перчатки, халаты, шовный и перевязочный материал, консервирующие растворы, кардиоплегический раствор.

### ***Показания к применению***

1) хроническая ишемия нижних конечностей в стадии декомпенсации (ХАН 3–4 по Покровскому-Фонтену (1985)) с наличием гнойно-некротических изменений с нарушением целостности кожных покровов (рисунок 8.1).



**Рисунок 8.1 — Показания к применению**

Предложенный нами метод лечения хронической ишемии нижних конечностей в стадии декомпенсации (ХАН 3–4 по Покровскому-Фонтену (1985)) с наличием гнойно-некротических изменений с нарушением целостности кожных покровов позволяет избежать осложнений, связанных с инфицированием искусственного протеза и избежать связанных с ними инвалидности и смертности. Также предложенная нами технология позволяет снизить стоимость первичного лечения за счет использования нативных кондуитов вместо искусственных протезов и может быть применена в специализированных сосудистых хирургических отделениях.

#### ***Противопоказания для применения:***

1. Общие противопоказания к полостным хирургическим операциям.
2. Неадекватный размер глубоких вен нижних конечностей.

#### ***Описание технологии используемого метода***

##### ***Планирование операции***

Применяется стандартное для вмешательств подобного объема предоперационное лабораторное обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, анализ крови на электролиты, коагулограмма, общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому, ЭКГ, осмотры ЛОР, кардиолога, стоматолога, рентгенограмма органов грудной клетки.

Из специфических методов применяется КТ ангиография. Данный метод позволяет определить степень поражения и анатомию артерий. Также оправдано использование МР ангиографии в качестве вспомогательного исследования, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Неинвазивное обследование сосудов включает в себя определение плече-лодыжечного индекса, пальцевого систолического давления, ультразвуковое дуплексное сканирование аорты и бедренных артерий и вен.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен является необходимой частью обследования. Исследование венозной системы нижних конечностей позволяет определить диаметр и доступную для изъятия длину глубоких вен. Также ультразвуковое дуплексное сканирование вен позволяет выявить острый или хронический флеботромбоз, наличие реканализации, врожденное отсутствие, удвоение или необычно малый калибр глубоких вен. Когда бедренно-подколенная вена мала (менее 5–6 мм) или отсутствует, обычно присутствует доминирующая глубокая вена бедра. Эта вена расположена кзади по бедру и соединяется с подколенной веной. В данной ситуации эта вена может быть использована в качестве кондуита. Дуплексное картирование системы большой подкожной вены также проводится в обязательном порядке для возможной реконструкции ниже паховой складки.

#### ***Анестезиологическое пособие***

Данное оперативное вмешательство с обширной операционной травмой, которая может сопровождаться падением температуры тела и кровопотерей, что может способствовать развитию метаболического ацидоза, различных нарушений ритма сердца, коагулопатий и нарушениям иммунной системы. Агрессивное поддержание температуры тела выше 36 °С достигается применением электроподогрева операционного стола, использования теплых жидкостей для внутривенных инфузий и поддержания температуры в операционной выше 21 °С.

Внутривенная инфузионная терапия должна обеспечивать адекватный диурез. Избыточная инфузия должна расцениваться как показания к фасциотомии и как причина возможной сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. Свежезамороженная плазма и тромбоциты должны быть в наличии для коррекции возможной коагулопатии.

#### ***Этапы операции***

Существует определенная последовательность действий, позволяющая минимизировать ишемию нижних конечностей и время открытой абдоминальной раны, когда максимальны потери тепла и жидкостей: 1) выделение бедренной вены, которая остается «in situ» до момента имплантации; 2) выделение и мобилизация бедренных сосудов; 3) доступ к терминальной аорте и подвздошным артериям; 4) изъятие и подготовка к имплантации участка бедренной вены; 5) реконструкция с применением бедренного венозного кондуита.

#### ***Разрез на бедре***

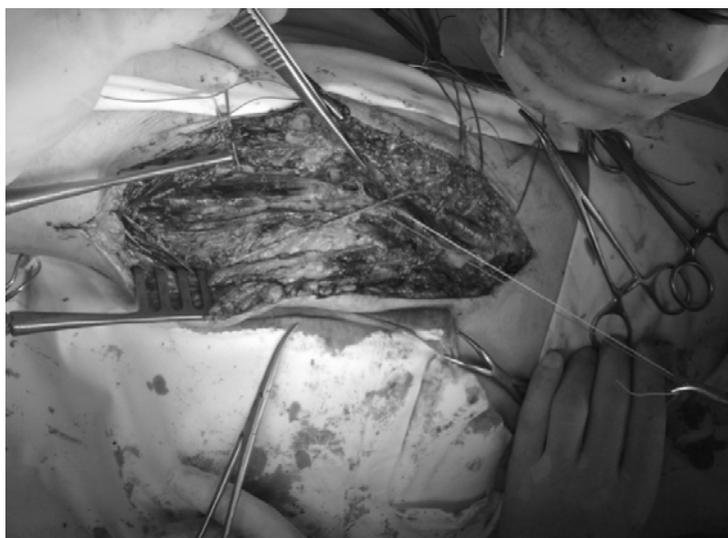
Пациент находится в положении «на спине» с отведенными коленями и валиками под бедрами. Разрез проводится по латеральному краю *m. sartorius*. Разрез продолжается от передне-верхней ости подвздошной кости до медиального мышцелка бедренной кости (рисунок 8.2).



**Рисунок 8.2 — Разрез на бедре**

*M. sartorius* отводится медиально для сохранения медиального сегментарного кровотока. Вскрывается нижележащее фасциальное пространство и обнажаются бедренные сосуды. На этом уровне бедренная вена обычно локализована кзади и слегка латерально к поверхностной бедренной артерии. Затем бедренная вена выделяется от места ее слияния с глубокой веной бедра до приводящего канала. Большой подкожный нерв проходит в непосредственной близости к бедренным сосудам и необходимо уделить внимание сохранению его целостности во избежание соответствующей невралгии в послеоперационном периоде.

Приводящий канал вскрывается путем рассечения *m. adductor magnus* и сухожилия. Рассечение этой мышцы и сухожилия не приводит к функциональным нарушениям и, соответственно, нет необходимости в восстановлении целостности этих анатомических структур в конце операции (рисунок 8.3).



**Рисунок 8.3 — Бедренная вена**

Также необходимо избегать повреждения крупных ветвей бедренной и подколенной артерий во избежание возможного нарушения коллатерального кровообращения.

### ***Выделение бедренной вены***

Бедренная вена имеет много больших и малых притоков, поэтому необходимо тщательное выделение, мобилизация и пересечение этих притоков. Большинство притоков дважды лигируются, притоки калибром более 3 мм лигируются с прошиванием. Дистальная культя может клипироваться. Неадекватное лигирование может привести к развитию кровотечения из культы при включении в артериальный кровоток. Хотя бедренная вена больше по калибру и плотности, чем большая подкожная вена, существуют участки с тонкой стенкой в местах впадений притоков. При случайном отрыве притоков во время выделения дефект ушивается полипропиленовой монофиламентной нитью 6-0 или 7-0. Перевязка притоков при мобилизации бедренной вены отличается от аналогичной процедуры для большой подкожной вены: притоки перевязываются близко к основанию, там, где их стенка истончается.

Протяженность выделения зависит от длины необходимого для реконструкции кондуита. Проксимально мобилизация производится до слияния бедренной вены и глубокой вены бедра. Эти вены формируют общую бедренную вену, начальный отдел которой также выделяется. Глубокая вена бедра уходит кзади вглубь проксимальной части бедра. Дистально выделение производится через приводящую щель до начала подколенной вены. Сегмент, расположенный в приводящем канале, содержит большое количество притоков большого калибра, которые должны быть тщательно лигированы. Выделение может быть продолжено до уровня суставной щели коленного сустава. Вена остается «in situ» до окончательного решения вопроса о необходимой длине кондуита (рисунок 8.4).



**Рисунок 8.4 — Мобилизованная бедренная вена**

### ***Выделение бедренных сосудов***

Доступ к бедренным сосудам может быть осуществлен за счет продления предыдущего разреза краниально вдоль латерального края *m. sartorius* до паховой связки. Через этот доступ выделяются общие бедренные, поверхностные бедренные артерии и глубокие артерии бедра. Берутся на держалки.

### ***Доступ к терминальной аорте***

Доступ осуществляется посредством либо тотальной срединной лапаротомии, либо по Робу. Забрюшинный доступ является предпочтительным.

### ***Изъятие и подготовка венозных кондуитов***

Венозные кондуиты забираются до пережатия аорты. Требуемая длина определяется измерением расстояния от планируемого проксимального до дистальных анастомозов. Бедренная отсекается проксимально, проксимальная культя прошивается обвивным непрерывным швом проленовой монофиламентной нитью 5-0. Это позволяет сформировать плавный переход глубокой вены бедра в общую бедренную вену и избежать формирования кармана, потенциально опасного в отношении тромбообразования (рисунок 8.5). Затем осуществляется гидравлическое бужирование кондуита холодным кардиоплегическим раствором (рисунок 8.6). При выявлении возможных дефектов, они ушиваются Z-образным швом тонкой проленовой нитью. Также рассекаются адвентициальные перетяжки, суживающие просвет вены.

Затем необходимо иссечь клапаны, поскольку кондуит имплантируется в нереверсированной позиции для оптимального соответствия проксимального анастомоза размеру аорты. Кондуит выворачивается и клапаны удаляются под прямым контролем зрения.



**Рисунок 8.5 — Сформированная культя бедренной вены в месте слияния с глубокой веной бедра**



**Рисунок 8.6 — Бедренная вена после гидравлического бужирования**

### ***Методика аорто-бедренного шунтирования аутологичной веной***

Выделяется бифуркация аорты и проксимальные участки общих подвздошных артерий с двух сторон. Артерии берутся на держалки из лавсана 0000. Зажимом Сатинского пережимается терминальная аорта и зажимами перекрываются общие подвздошные артерии. Продольно разрезается аорта по передней стенке. Монофиламентной нерассасывающейся нитью prolene 5/0 с колющей иглой 17 мм накладывается проксимальный анастомоз «конец бедренной вены в бок аорты». После наложения анастомоза осуществляется гидравлическая проба с целью контроля герметичности сосудистого шва. Сосудистым зажимом пережимается проксимальный участок протеза непосредственно ниже анастомоза. Снимаются зажимы с аорты и подвздошных артерий. Контроль проходимости последних путем пальпаторного определения пульсации на них. При помощи проводника дистальные бранши венозного кондуита забрюшинно выводятся в скарповские треугольники. Сосудистыми зажимами «бульдог» пережимаются общая бедренная артерия, поверхностная артерия бедра и глубокая артерия бедра. Монофиламентной нерассасывающейся нитью prolene 6/0 с иглой 12 мм непрерывным швом накладываются дистальные анастомозы: конец вены в бок общей бедренной артерии. Осуществляется пуск кровотока, контроль гемостаза и контроль пульсации. После контроля гемостаза ложе выделенной вены послойно ушивается с оставлением дренажа на 24 часа.

### ***Послеоперационный уход***

В послеоперационном периоде применяется возвышенное положение нижних конечностей в сочетании с низкими дозами гепарина подкожно (5000ЕД каждые 8–12 часов) для предотвращения тромбоза глубоких вен. Может быть использована прерывистая пневматическая компрессия нижних конечностей с теми же целями. Нередко развивается тромбоз культы

оставшейся подколенной вены и агрессивная профилактика позволяет предотвратить распространения тромба в вены голени. При отсутствии бедренной вены риск тромбоэмболических осложнений невысок и поэтому отсутствует необходимость в стандартной антикоагулянтной терапии при развитии тромбоза подколенной вены и вен голени.

***Возможные ошибки при проведении реконструктивного оперативного лечения с применением фрагментов глубоких вен нижних конечностей при окклюдующих заболеваниях аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском гнойно-некротических осложнений***

Возможные технические ошибки разделяются на три основные группы:

- 1) недостаточно тщательное лигирование притоков вены, приводящее к кровотечению при включении ее в артериальный кровоток;
- 2) неправильная подготовка венозного кондуита к имплантации, в основном проявляющаяся в недостаточно тщательном иссечении клапанов с последующим тромбозом;
- 3) технические ошибки при наложении анастомозов.

Избежать большинства данных ошибок возможно при достаточном уровне подготовки хирургической бригады.

Предложенный нами метод реконструктивного оперативного лечения с применением фрагментов глубоких вен нижних конечностей при окклюдующих заболеваниях аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском гнойно-некротических осложнений является поэтапно разработанным. Применение аутовен для первичной реконструкции у пациентов с гнойно-трофическими поражениями позволяет избежать нагноения протеза, весьма вероятного у данной группы пациентов. Предложенный нами метод является более технически простым по сравнению с известными, поскольку позволяет избежать технических сложностей, сопутствующих повторным операциям. Метод является экономически эффективным, поскольку позволяет избежать использования искусственного протеза и возможных осложнений, связанных с его применением.

### **8.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОВЕНОЗНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО РЕКОНСТРУКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОККЛЮЗИРУЮЩИХ ПОРАЖЕНИЙ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ**

Проблема инфекционных осложнений при применении искусственных протезов является наиболее значимой и до сих пор не решенной задачей современной реконструктивной хирургии артерий. Из всего многообразия предложенных способов наиболее эффективным и физиологически оправданным является применение аутоканей, таких как аутологичные вены. Однако предложенное Р. Clagett применение бедренной вены для повторных реконструкций по поводу нагноения искусственных протезов, размещенных в арто-подвздошной позиции, хотя и является наиболее оптимальным путем решения этой задачи, но связано с большой технической сложностью оперативного вмешательства. Это обстоятельство, в сочетании с тяжелым состоянием пациентов, у которых, как правило, присутствует клиника сепсиса, препятствует широкому распространению аутовенозных реконструкций аорто-подвздошного сегмента. В настоящее время наибольший мировой опыт таких операций невелик и составляет от 41 вмешательств за весь период наблюдений (Р. Clagett, 1997). В других центрах, целенаправленно занимающихся этой проблемой, выполнено от 12 (L. Gorden, 1999) до 17 вмешательств (M. Cardozo, 2002). Остальные публикации носят характер случаев из практики и являются единичными.

Мы полагаем обоснованным применение бедренной вены с целью предотвращения возможных инфекционных осложнений со стороны искусственного протеза. На наш взгляд, такой подход позволяет упростить операцию и улучшить исход оперативного лечения за счет использования меньшей длины вены из-за отсутствия необходимости удаления всего протеза и более удовлетворительного состояния пациентов.

В практике ангиохирурга существуют следующие потенциальные показания для аутовенозных реконструкций аорто-подвздошного сегмента:

1. Для первичной реконструкции при наличии критической ишемии с гнойно-некротическими изменениями.

2. Для повторных оперативных вмешательств при развитии поздних осложнений со стороны ранее имплантированного искусственного протеза, таких как ложная аневризма анастомоза или тромбоз ветви, поскольку эти состояния вызваны наличием на поверхности кондуита латентной инфекции.

Эти направления разнородны — первая группа представляет собой, как правило, показания к срочному хирургическому вмешательству для спасения конечности, а вторая является плановой хирургической патологией — и предъявляют различные требования к качеству жизни в послеоперационном

периоде. В случае критической ишемии и гангрены речь идет о жизненных показаниях со стороны конечности. В этой ситуации первоочередной задачей является адекватность реваскуляризации, оцениваемой по устранению болей в покое, и отсутствию угрожающих конечности последствий нарушения венозного оттока после изъятия бедренной вены.

У большинства пациентов, обратившихся по поводу поздних осложнений ранее выполненных реконструкций, были ложные аневризмы анастомозов и кровообращение в конечностях было компенсировано или субкомпенсировано. Это обстоятельство предъявляло более высокие требования к последствиям забора глубокой вены. У этих пациентов развитие выраженной хронической венозной недостаточности было бы нежелательным.

Таким образом, в нашем исследовании мы оценивали как полноту реваскуляризации (критерием служило исчезновение болей в покое и сохранение конечности), так и состояние венозного оттока.

За период 2010–2012 гг. в отделении хирургии сосудов Гомельского областного клинического кардиологического диспансера мы выполнили 10 реконструкций аорто-подвздошного сегмента с использованием бедренной аутовены. Все пациенты были мужчинами в возрасте  $58,8 \pm 4,5$  года. Спектр патологии, послужившей поводом для обращения за медицинской помощью, отражен в таблице 8.2. Степень хронической артериальной недостаточности определяли по классификации А. В. Покровского.

Таблица 8.2 — Спектр патологии

| Диагноз при поступлении  | ХАН | ЛПИ     | Количество пациентов |
|--|-----|---------|----------------------|
| Аррозивное кровотечение из дистального анастомоза на фоне ложной аневризмы этого анастомоза                      | 2а  | 0,7     | 3                    |
| Поздний тромбоз бранши бифуркационного протеза   | 3   | 0,6     | 1                    |
| Кишечно-парапротезный свищ с формированием парапротезного абсцесса и ложной аневризмы дистального анастомоза     | 2а  | 0,8     | 1                    |
| Облитерирующий атеросклероз. Синдром Лериша. Окклюзия общей подвздошной артерии. Трофическая язва стопы и голени | 4   | 0,4–0,2 | 5                    |

Были выделены несколько групп пациентов. В первую группу вошли пациенты, обратившиеся по поводу поздних осложнений ранее выполненных аорто-бедренных реконструкций эксплантатом. Вторую группу составили пациенты с критической ишемией нижних конечностей с гнойно-некротическими изменениями, которым было отказано в выполнении аорто-бедренных реконструкций с применением искусственного протеза и рекомендована ампутация на уровне бедра. Также эти пациенты не подходили для стентирования пораженного сегмента из-за распространенности поражения. В этой группе выполнялась первичная реконструкция бедренной

веной. Один пациент был оперирован по поводу нагноения искусственного протеза, что соответствует классическим показанием для операции Clagett.

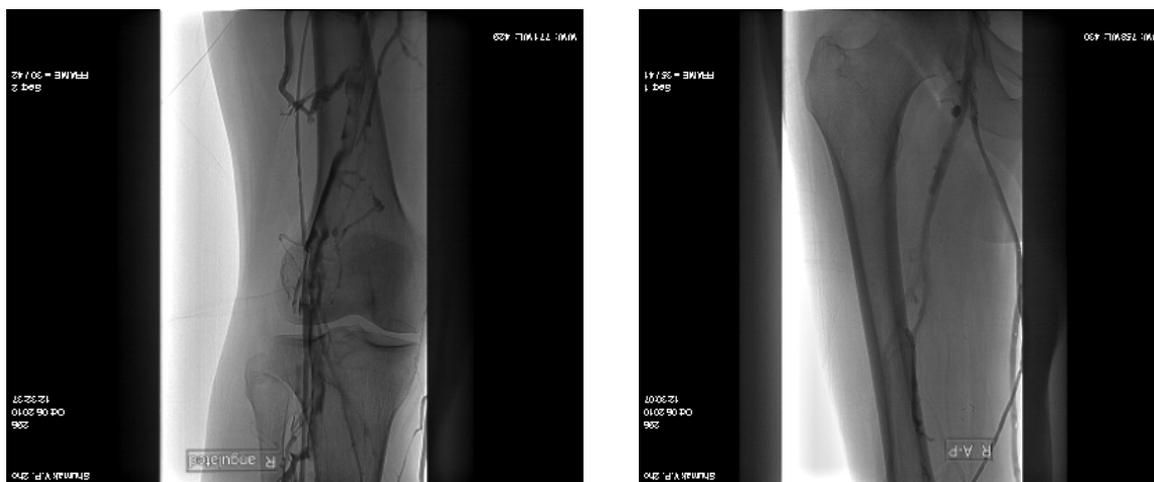
Мы используем термин «бедренная вена» вместо наиболее распространенного в публикациях на эту тему термина «поверхностная бедренная вена» как более соответствующий в настоящее время действующей анатомической терминологии PNA. При этом под бедренной веной мы подразумеваем участок от подколенной вены до слияния с глубокой веной бедра.

Перед операцией всем пациентам выполняли дуплексное ультразвуковое исследование с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и ангиографию или мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием.

Средний возраст пациентов, входящих в группу повторно оперированных по поводу поздних осложнений, составил  $55,5 \pm 4,4$  года, 80 % из них находились в стадии субкомпенсации кровоснабжения нижних конечностей (ХАН 2а) и жалоб на выраженную перемежающуюся хромоту не предъявляли. Им были выполнены следующие оперативные вмешательства: в одном случае мы выполнили удаление инфицированного протеза, ликвидацию кишечно-парапротезного свища с дренированием абсцесса и аорто-подвздошное репротезирование бедренной веной; в 4-х случаях мы резецировали инфицированную браншу протеза с репротезированием бедренной веной. Средняя длительность оперативного вмешательства в этой группе составила  $5,5 \pm 1,9$  часа.

Пациент, оперированный по поводу кишечно-парапротезного свища погиб на 8-е сутки из-за внезапного аррозивного кровотечения из проксимального анастомоза. Летальному исходу, вероятно, способствовало истощение пациента вследствие перенесенной за 6 месяцев до обращения экстирпации желудка. Таким образом, летальность в этой группе составила 25 %.

В этой группе пациентов мы не наблюдали значительных осложнений со стороны нижней конечности после забора бедренной вены (рисунки 8.7–8.8).



**Рисунок 8.7 — Флебограмма бедра через 15 суток после изъятия бедренной вены. Виден анастомоз между подколенной веной и глубокой веной бедра в обход отсутствующей бедренной**



**Рисунок 8.8 — Голени на 3-и сутки после забора вены**

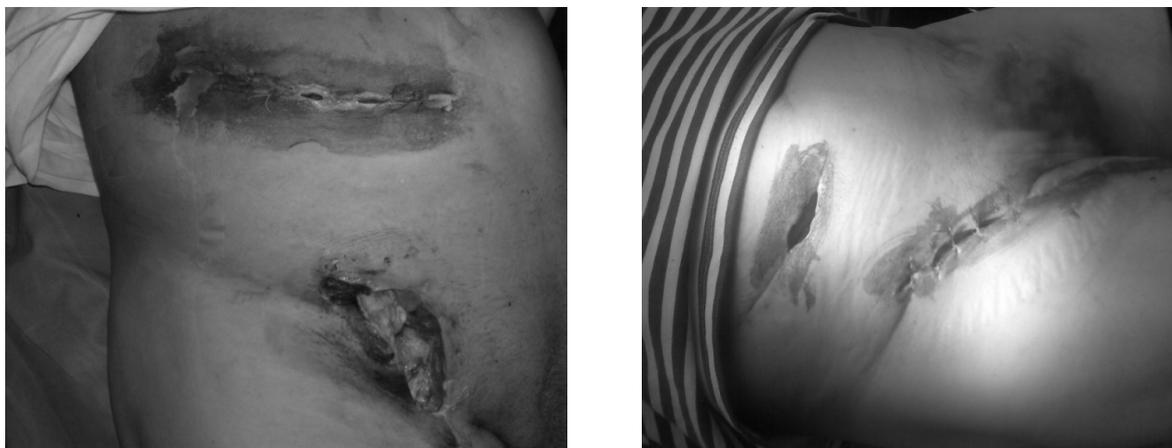
В 2 случаях (40 %) к 3–5 суткам развился невыраженный отек голени (до +5 см в окружности), не требовавший лечения и разрешившийся в течение 2 месяцев после операции. В остальных случаях отека не было. У всех пациентов раны зажили первичным натяжением. По всей видимости, это наблюдение можно объяснить отсутствием выраженного нарушения кровообращения в конечностях при поступлении.

В группе первично оперированных по поводу критической ишемии нижних конечностей с гнойно-некротическими поражениями пациентов средний возраст был  $62 \pm 0,8$  года.

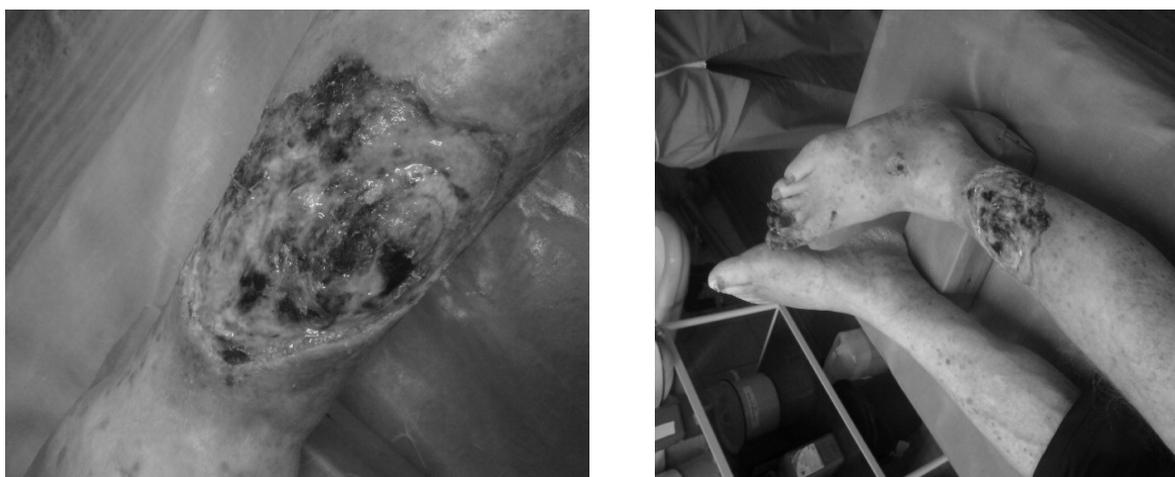
Были выполнены следующие оперативные вмешательства: одностороннее аорто-бедренное шунтирование бедренной веной — в одном случае, одностороннее подвздошно-бедренное шунтирование бедренной веной — 2 пациентам и в 2 случаях мы выполнили аорто-бедренное бифуркационное шунтирование комбинированным протезом, состоящим из политетрафторэтиленового кондуита и бедренной вены. Средняя длительность оперативного вмешательства в этой группе составила  $4,3 \pm 1,3$  часа.

Во всех случаях ко вторым суткам развивался стойкий выраженный лимфо-венозный отек бедра и голени (до +8 см в окружности) на стороне, где забирали бедренную вену. К 4–5 суткам во всех случаях присоединялась упорная лимфорея. У всех пациентов участок разреза на уровне паха на этой ноге заживал вторичным натяжением (рисунок 8.9). Все остальные операционные раны зажили первично. Во всех случаях для реабилитации потребовалось значительное время (около 30 суток) с лечением в отделении хирургии сосудов с последующим переводом в отделение гнойной хирургии. Внимания гнойных хирургов преимущественно требовали трофические язвы и лимфорея из разреза на ноге со стороны забора вены. Все пациенты отмечали исчезновение болей в покое, увеличение дистанции ходьбы сразу после операции и у всех отмечалась существенная активизация процесса заживления трофических язв (рисунок 8.10). В одном случае через 3 месяца после операции у пациента развился сепсис с последующим

тромбозом артерий голени и гангреной конечности, потребовавшей ампутации, несмотря на функционирование аутовенозного шунта. Таким образом, минимальная выживаемость шунта составила 3 месяца.



**Рисунок 8.9 — Течение послеоперационного периода.  
Слева 7-е сутки, справа — 14-е**



**Рисунок 8.10 — Слева – до операции, справа – на 6-е сутки после операции**

Течение послеоперационного периода со стороны конечности, где забиралась вена, было более тяжелым, чем в первой группе, несмотря на потребовавшуюся меньшую длину венозного трансплантата и, соответственно, меньшую длину разреза на бедре. Причем осложнения были вызваны в большей степени нарушением лимфооттока, чем венозной недостаточностью (рисунок 8.11).

По всей вероятности, причиной этих нарушений является наличие некротического очага как источника инфекции и выраженная ишемия нижней конечности (ХАН 4) до операции.

Однако, несмотря на все вышеизложенное, во всех случаях нам удалось убрать проявления критической ишемии и избавиться от болей в покое, выиграв время для заживления трофических поражений.



**Рисунок 8.11 — Вид ран на 5-е сутки после операции**

Несмотря на осложненное течение послеоперационного периода, во всех случаях мы не наблюдали нарушения функционирования венозных кондуитов.



**Рисунок 8.12 — Состояние конечностей через 6 месяцев после операции**

В настоящее время нами осмотрены 5 из оперированных пациентов в срок от 6 до 12 месяцев с момента операции. Мы не наблюдали объективных проявлений нарушения венозного оттока (рисунок 8.12).

Продолжительность оперативного вмешательства в первой группе составила  $5,5 \pm 1,9$  часа против  $4,3 \pm 1,3$  часа в группе первичных реконструкций. Операция сокращается за счет отсутствия необходимости разделения спаек, которые, как правило, весьма интенсивно окружают искусст-

венный протез. Выделение вены также является этапом, требующим времени из-за необходимости тщательного гемостаза и лигирования всех видимых лимфатических сосудов, т. к. их термокоагуляция не дает эффекта и способствует обильной лимфорее.

Поскольку отсутствует необходимость наложения анастомозов вне ране инфицированных, то, как правило, требуется меньшая длина вены и, следовательно, меньший доступ. Также при небольшой длине вены перепад диаметров приносящего и отводящего концов не столь значителен и позволяет выполнить реверсию вены вместо размещения ее «in situ» после предшествующего иссечения клапанов, что также сокращает время операции.

Таким образом, аутовенозная реконструкция аорто-подвздошного сегмента по предложенным нами показаниям технически проще и занимает меньше времени, чем повторная реконструкция.

Несмотря на необходимость в длительном лечении после операции, первичная аутовенозная реконструкция аорто-подвздошного сегмента у пациентов с гнойно-некротическими нарушениями является менее рискованной с точки зрения поздних инфекционных осложнений, чем имплантация искусственного протеза и более выигрышной с точки зрения качества жизни, чем первичная высокая ампутация.

Изъятие бедренной вены для реконструкции не приводит к выраженным нарушениям венозного оттока.

## ГЛАВА 9. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

### *Применение аутологичных стволовых клеток для реваскуляризации*

Кровеносные сосуды первично состоят из двух типов клеток — эндотелиальных клеток, покрывающих внутреннюю поверхность, и гладкомышечных клеток, находящихся снаружи. В то время, как исследования, посвященные развитию ангиогенеза, были преимущественно сфокусированы на этих двух типах клеток, недавние разработки показали влияние костного мозга на этот процесс как во взрослом организме, так и на стадии эмбриона. Следуя порядку развития эндотелиальной линейки, костномозговые ангиобласты формируют примитивные артериальные и венозные сплетения в процессе, который называется васкулогенез. Эти примитивные сосуды в последствии развиваются в функциональную сеть в процессе ангиогенеза (развитие и создание анастомозов ранее существующих сосудов) и путем ремоделирования и мускуляризации (артериогенез) вновь сформированных сосудов [220].

Доклинические испытания показали, что ангиогенные факторы роста активизируют развитие коллатеральных сосудов в процессе т.н. «терапевтического ангиогенеза» [221]. Ангиогенез может быть индуцирован либо при помощи белковых факторов роста, либо при помощи генов, кодирующих эти протеины. Немногочисленные клинические исследования, посвященные изучению этих вариантов, показали, что оба подхода являются безопасными. Однако значительно более масштабные работы необходимы для определения степени вероятности таких явлений как «патологический ангиогенез» (например, малигнизация) и побочных эффектов этих факторов (например, воздействие на почки) [222]. Влияние периадотелиального матрикса, перицитов, гладкомышечных клеток в комбинации с различными ростовыми факторами на развитие первичных сосудов является объектом дальнейших исследований [223].

Было выявлено участие эндотелиальных прогениторных клеток CD34+ фракции периферической крови взрослого человека в постнатальной неоваскуляризации после мобилизации из костного мозга [224–226]. Есть сообщения [226, 227,] об увеличении плотности капилляров при критической ишемии конечности при воздействии мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови взрослого человека или пуповинной крови. Клетки стромы костного мозга обладают многими характеристиками стволовых клеток мезенхимальных тканей, а также секретируют широкий спектр ангиогенных цитокинов [228], повышая возможность того, что имплантация костномозговых клеток в ишемизированную конечность улучшит ангиогенез путем стимуляции эндотелиальных прогениторных клеток совместно с ангиогенными цитокинами или факторами. В экспери-

ментальных исследованиях было показано, что имплантация моноклеарных клеток костного мозга в ишемизированную конечность [226] или миокард [229, 230] усиливают развитие коллатеральных сосудов с внедрением эндотелиальных прогениторных клеток в новые капилляры, а также увеличение локальных концентраций ангиогенных факторов (основной фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия и ангиопоэтин-1) или ангиогенных цитокинов (интерлейкин-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) в месте трансплантации. В ишемизированных тканях, подвергшихся трансплантации не наблюдалось ни повреждения тканей воспалительными цитокинами из инъецированных клеток, ни дифференциации в другие линии, такие как остеобласты или фибробласты. На основании результатов этих экспериментальных исследований были проведены клинические испытания, результаты которых отражены в этом обзоре.

***Терапевтический ангиогенез при ишемии нижних конечностей путем аутотрансплантации клеток костного мозга***

CD34+ гематopoэтические стволовые клетки, включая эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), играют ключевую роль в формировании неокapиляров [231, 232]. Хотя CD34- клетки усиливают опосредованный CD34+ ангиогенез [231], механизм этого явления остается невыясненным. Поскольку моноклеарные клетки костного мозга включают как CD34+, так и CD34- пулы, возникло предположение, что эти клеточные фракции могут секретировать ангиогенные факторы, усиливающие ангиогенез, наряду с ЭПК. Интересен тот факт, что было обнаружено свойство CD34- клеток вырабатывать мРНК основного фактора роста фибробластов значительно более чем мРНК фактора роста эндотелия, которого, в свою очередь, было больше, чем ангиопоэтина-1, но не ангиопоэтина-2, тогда как CD34+ клетки преимущественно секретировали ангиопоэтин-2. Эти данные позволили предположить, что моноклеарные клетки костного мозга обладают естественной возможностью как предоставлять ЭПК, так и секретировать различные ангиогенные факторы или цитокины. Аутотрансплантация клеток костного мозга в ишемизированные конечности кролика или крысы улучшает формирование коллатеральных сосудов, а имплантированные клетки включались в структуру неокapиляров [233, 234]. В месте имплантации не было выявлено ни повреждения тканей воспалительными цитокинами из инъецированных клеток, ни дифференциации в клетки других линий, таких как фибро- или остеобласты [233, 235]. На основании этих экспериментальных исследований был проведен ряд клинических испытаний для определения терапевтического потенциала имплантации моноклеарных клеток костного мозга при хронической критической ишемии нижних конечностей [236].

При последующем наблюдении было выявлено улучшение ишемического статуса (лодыжечно-плечевой индекс, содержание кислорода в тка-

нях, шкала боли покоя, дистанция безболевого ходьбы, заживление ишемических язв) в срок более 24 недель [236]. Ангиография показала значительное улучшение видимого коллатерального русла у 60 % пациентов.

Для понимания клинического потенциала терапевтического ангиогенеза важно определить конечную цель: рост новых капилляров (васкулогенез) или развитие уже существующих коллатералей (ангиогенез). Для выживания вновь сформированных сосудов необходимо их ремоделирование и развитие гладкомышечной оболочки [237]. Учитывая сложность формирования сосудов, терапия с использованием только ангиогенных факторов может привести к развитию неполноценных эндотелиальных трубок [222]. Было обнаружено, что CD34- фракция мононуклеарных клеток костного мозга синтезирует не только ангиогенные ростовые факторы, но и ангиопэтин-1, который, как известно, играет важную роль в созревании и развитии сосудистой системы. В последнее время было показано влияние ЭПК или CD34+ клеток на индукцию ангиогенеза в ишемизированных конечностях [225, 233]. Таким образом, эффективность имплантации мононуклеарных клеток костного мозга определяется как влиянием ЭПК (CD34+ фракция), так и многочисленными ангиогенными факторами (CD34- фракция). Такая комбинированная терапия может привести к формированию стабильной капиллярной сети, что приведет к улучшению состояния на срок более года.

***Терапевтический ангиогенез при помощи мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови, в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей***

Мононуклеарные клетки периферической крови [239], полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) [240] и тромбоциты [241] синтезируют и выделяют большие количества фактора роста эндотелия (ФРЭ), так же как и тромбоцитарного фактора роста, которые, как известно, активно участвуют в стабилизации сосудов перипитами [242]. В ряде исследований мононуклеарные клетки периферической крови использовались в качестве контроля для сравнения их ангиогенных эффектов с мононуклеарными клетками костного мозга при критической ишемии конечностей [243]. Несмотря на значительно менее выраженное увеличение артериального давления в конечности по сравнению с мононуклеарными клетками костного мозга, было определено умеренное улучшение ишемического состояния, подтверждая потенциальный ангиогенный эффект мононуклеарных клеток периферической крови. Н. Matsubara et al. в своих исследованиях с использованием иммунодефицитных мышей продемонстрировал, что внутримышечная имплантация мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) человека улучшает формирование неокапилляров посредством МКПК-опосредованного ФРЭ-зависимого механизма, тогда как ПМЯЛ ингибируют этот вариант ангиогенеза посредством вырабатываемой ими нейтро-

фильной эластазы [233]. Напротив, Minamino et al. [244] сообщили, что внутримышечная имплантация МКПК индуцирует более значительное увеличение АД в конечности и более выраженное улучшение ишемического статуса по сравнению с более ранними исследованиями [243], предположив, что эффективность ангиогенной терапии МКПК может зависеть от степени выраженности ишемии. Inaba et al. [245] продемонстрировали, что внутримышечная имплантация CD 34+ клеток, выделенных из МКПК также улучшает кровоснабжение пораженной конечности; однако ангиогенный эффект в этом случае слабее, чем при имплантации МКПК.

Результаты этих исследований [243] позволяют сделать вывод о пригодности ангиогенной терапии с использованием компонентов периферической крови для лечения критической ишемии нижних конечностей. Поскольку в вышеизложенных исследованиях варьировал ишемический статус конечности и количество имплантируемых клеток, возникает необходимость дальнейших исследований по изучению эффективности CD34+ клеток и МКПК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis / M. Drechsler [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122(18).— P. 1837–1845.
2. Plasma Klotho and Cardiovascular Disease in Adults / R. D. Semba [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2011. — Vol. 24.
3. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study / M. Christoffersen [et al.] // *BMJ*. — Vol. 343 (Sep 15). — 2011. — P. d5497.
4. The phosphodiesterase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus: principal results of the Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC) study: a randomized trial / N. Katakami [et al.] // *Circulation*. Jun. — 2010. — Vol. 121 (23). — P. 2584–2591.
5. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) / L. Norgren [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2007. — Vol. 45(Suppl S). — S5–S67.
6. The importance of increasing public and physician awareness on peripheral artery disease / G. J. Becker [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 7–11.
7. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment / M. M. McDermott [et al.] // *JAMA*. — 2001. — Vol. 286. — P. 1599–1606.
8. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58(19). — P. 2020–2045.
9. Ourie, K. Peripheral arterial disease / K. Ouriel // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1257–1264.
10. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action / J. J. Belch [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 884–892.
11. *Leng, G. C.* Exercise for intermittent claudication / G. C. Leng, B. Fowler, E. Ernst // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — 2:CD000990.
12. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time / D. B. Wilhite [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2003. — Vol. 38. — P. 710–713.
13. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians' Health Study / S. Z. Goldhaber [et al.] // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 143–145.
14. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet*. — 1996. — Vol. 348. — P. 1329–1339.
15. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis / Girolami B. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 337–345.

16. Clinical evaluation of short-term defibrotide treatment of patients with atherosclerosis obliterans of the lower limbs / G. Avellone [et al.] // *Haemostasis*. — 1986. — Vol. 16 (suppl 1). — P. 55–58.

17. The novel phosphodiesterase inhibitor NM-702 improves claudication-limited exercise performance in patients with peripheral arterial disease / E. P. Brass [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 2539–2545.

18. Mesoglycan Intermittent Claudication group. Treatment of intermittent claudication with mesoglycan — a placebo-controlled, double-blind study / G. G. Nenci [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1181–1187.

19. Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascular disease: a randomized clinical trial / G.L. Wolf [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 1993. — Vol. 4. — P. 639–648.

20. Percutaneous transluminal angioplasty with or without stenting for femoropopliteal occlusions. A randomized controlled study / Z. Zdanowski [et al.] // *Int. Angiol.* — 1999. — Vol. 18. — P. 251–255.

21. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) / J. W. Olin [et al.] // *Circulation*. — 1990. — Vol. 82 (5 Suppl). — P. 3–8.

22. *Tavakoli, H.* Reply: «Treatment-of-choice for Buerger's disease (thromboangiitis obliterans): still an unresolved issue» / H. Tavakoli, J. Salimi, A. Rashidi // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 27(6). — P. 813.

23. Ultrasound microbubble contrast agents: Application to therapy for peripheral vascular disease / YZ Hu [et al.] // *Adv. Ther.* — 2009. — Apr 16.

24. Peripheral arterial disease — what do we need to know? / M. Shanmugasundaram [et al.] // *Clin Cardiol.* — 2011. — Jun 29.

25. Non-invasive vascular tests reliably exclude occult arterial trauma in injured extremities / K. Johansen [et al.] // *J. Trauma*. — 1991. — Vol. 31 (4). — P. 515–519, 519–522.

26. Utility of duplex ultrasound in detecting and grading de novo femoropopliteal lesions / S. Z. Khan [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2011. — Vol. 54 (4). — P. 1067–1073.

27. *Pillay, W. R.* Prospective multicentre study of the natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease / W. R. Pillay, Y. M. Kan, J. N. Crinnion // *Br. J. Surg.* — 2002. — Vol. 89(6). — P. 737–740.

28. *Rimmer, J. M.* Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure / J. M. Rimmer, F. J. Gennari // *Ann Intern Med.* — 1993. — Vol. 118 (9). — P. 712–719.

29. *Scales, J. T.* Tissue reactions to synthetic materials / J. T. Scales // *Proc. R. Soc. Med.* — 1953. — Vol. 46. — P. 647.

30. *Carrel, A.* Uniterminal and biterminal venous transplantations / A. Carrel, C. G. Guthrie // *Syrg. Gynecol. Obstet.* — 1906. — Vol. 2. — P. 266.

31. *Goyanes, D. J.* Substitution plastica de las arterias por las venas, o arterioplastica venosa, aplicada, como nuevo metodo, al tratamiento de los aneurismas / D. J. Goyanes // *El Siglo Medico*. — 1906. — Sept. 1. — P. 346.

32. Preliminary observations on the use of human arterial grafts in the treatment of certain cardiovascular defects / R. E. Gross [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1948. — Vol. 239. — P. 578.
33. *Blakemore, A. H.* Use of tubes constructed from vinyon «N» cloth in bridging arterial defects: experimental and clinical / A. H. Blakemore, A. B. Voorhees jr. // *Ann. Surg.* — 1954. — Vol. 140. — P. 324.
34. *Edwards, W. S.* Chemically treated nylon tubes as arterial grafts / W. S. Edwards, J. S. Tapp // *Surgery.* — 1955. — Vol. 38. — P. 61.
35. Clinical application of a new flexible knitted Dacron arterial substitute / M. E. DeBakey [et al.] // *Am. Surg.* — 1958. — Vol. 24. — P. 862.
36. The use of segmental arterial implants prepared by enzymatic modification of heterologous blood vessels / N. Rosenberg [et al.] // *Surg. Forum.* — 1955. — Vol. 6. — P. 242.
37. *Edwards, W. S.* Three years' experience with peripheral arterial grafts of crimped nylon and Teflon / W. S. Edwards, C. Lyons // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1958. — Vol. 107. — P. 62.
38. A new venous prosthesis / T. Soyer [et al.] // *Surgery.* — 1972. — Vol. 72. — P. 864.
39. Interspecies healing of porous arterial prostheses. Observations, 1960-1974 / L. R. Sauvage [et al.] // *Arch. Surg.* — 1974. — Vol. 109. — P. 698.
40. *Kassab, G. S.* Biomechanical Considerations in the Design of Graft: The Homeostasis Hypothesis / G. S. Kassab, J. A. Navia // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* — 2006. — Vol. 242. — P. 19.
41. Bacteremic infectability of vascular grafts: the influence of pseudointimal integrity and duration of graft function / J. M. Malone [et al.] // *Surgery.* — 1975. — Vol. 78. — P. 211.
42. Future directions in the development of arterial prostheses for small and medial caliber arteries / L. R. Sauvage [et al.] // *Surg. Clin. North. Am.* — 1974. — Vol. 54. — P. 213.
43. Tissue engineering of vascular conduits / K. H. Yow [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2006. — Vol. 93(6). — P. 652–661.
44. *Blumenberg, R. M.* Failure of knitted Dacron as an arterial prosthesis / R. M. Blumenberg, M. L. Gelfand // *Surgery.* — 1977. — Vol. 81. — P. 493.
45. *Litwinski, R. A.* Pseudoaneurysm Formation following Carotid Endarterectomy: Two Case Reports and a Literature Review / R. A. Litwinski, K. Wright, P. Pons // *Ann. Vasc. Surg.* — 2006. — Vol. 291. — P. 27.
46. An external velour surface for porous arterial prostheses / L. R. Sauvage [et al.] // *Surgery.* — 1971. — Vol. 70. — P. 940.
47. *Ogle, B. M.* Manipulation of remodeling pathways to enhance the mechanical properties of a tissue engineered blood vessel / B. M. Ogle, D. L. Mooradian // *J Biomech Eng.* — 2002. — Vol. 124(6). — P. 724–733.
48. Healing of arterial prostheses in man: its incompleteness / K. Berger [et al.] // *Ann. Surg.* — 1972. — Vol. 175. — P. 118.

49. Cardiovascular tissue engineering: state of the art / D. S. Vara [et al.] // *Pathol. Biol. (Paris)*. — 2005. — Vol. 53 (10). — P. 599–612.
50. Immediate seeding of enzymatically derived endothelium in Dacron vascular grafts / L. M. Graham [et al.] // *Arch. Surg.* — 1980. — Vol. 115–1289.
51. *Edwards, W. S.* Arterial grafts. Past, present and future / W. S. Edwards // *Arch. Surg.* — 1978. — Vol. 113. — P. 1225.
52. *Gaylis, H.* Pathogenesis of anastomotic aneurisms / H. Gaylis // *Surgery*. — 1981. — Vol. 90. — P. 509.
53. Further experience with the saphenous vein, used «in situ» for arterial bypass / R. P. Leather [et al.] // *Am. J. Surgery*. — 2006. — Vol. 142. — P. 506.
54. *DeWeese, J. A.* Autogenous venous grafts ten years later / J. A. DeWeese, C. G. Rob // *Surgery*. — 2005. — Vol. 82. — P. 775.
55. Expanded PTFE femoropopliteal grafts: 48 months follow-up / L. E. Evans [et al.] // *Surgery*. — 2002. — Vol. 89. — P. 16.
56. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoropopliteal operations for atherosclerosis / D. E. Szilagyi [et al.] // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 178. — P. 232.
57. Seeding arterial prostheses with vascular endothelium: the nature of the lining / M. B. Herring [et al.] // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 190. — P. 84.
58. *Kidson, I. G.* Low compliance and arterial graft occlusion / I. G. Kidson, W. M. Abbot // *Circulation*. — 1978. — Vol. 58. — Suppl. 1:1. — P. 23.
59. *Kinley, C. E.* Compliance: a continuing problem with vascular grafts / C. E. Kinley, A. E. Marble // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1980. — Vol. 21. — P. 63.
60. Comparison of phasic blood flow velocity characteristics of arterial and venous coronary artery bypass conduits / R. G. Bach [et al.] // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88 (5 Pt 2):II. — P. 133–140.
61. *Lye, C. R.* The transcutaneous measurement of the elastic properties of human saphenous vein used in situ for arterial bypass / C. R. Lye, D. S. Sumner, D. E. Stradness // *Am. J. Surg.* — 1975. — Vol. 142. — P. 891.
62. Biomechanical changes in vein graft during arterializations / J. Megerman [et al.] // 31<sup>st</sup> meeting of Annual Conference on Engineering in Medicine and Biology. — Atlanta, Georgia, 1978. — P. 78.
63. *Luscher, T. F.* Vascular biology of coronary bypass grafts / T. F. Luscher // *Curr Opin Cardiol*. — 1991. — Vol. 6(6). — P. 868–876.
64. *Darling R. C.* Durability of femoropopliteal reconstructions / R. C. Darling, R. R. Linton // *Am. J. Surg.* — 1972. — Vol. 123. — P. 472.
65. *DeWeese, J. A.* Autogenous venous grafts ten years later / J. A. DeWeese, C. G. Rob // *Surgery*. — 1977. — Vol. 82. — P. 775.
66. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial / S. Al-Ruzzeh [et al.] // *BMJ*. — 2006. — Vol. 1. — P. 236.

67. Different Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis in the Human Internal Mammary Artery and the Saphenous Vein. Implications for Bypass Graft Disease / K. Frischknecht [et al.] // *J Vasc Res.* — 2006. — Vol. 29, 43(4). — P. 338–346.
68. Silyl-heparin adsorption improves the in vivo thromboresistance of carbon-coated polytetrafluoroethylene vascular grafts / J. Laredo [et al.] // *Am. J. Surg.* — 2003. — Vol. 186 (5). — P. 556–560.
69. Vasoconstrictor effect and mechanism of action of endothelin-1 in human radial artery and vein: implication of skin flap vasospasm / C. E. Black [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol.* — 2003. — Vol. 41 (3). — P. 460–467.
70. Clinical and radiologic outcome of off-pump coronary surgery at 12 months follow-up: a prospective randomized trial / P. S. Lingaas [et al.] // *Ann Thorac Surg.* — 2006. — Vol. 81 (6). — P. 2089–2095.
71. E2F decoy oligodeoxynucleotides on neointimal hyperplasia in canine vein graft // W. H. Cho [et al.] // *Transplant Proc.* — 2005. — Vol. 37(1). — P. 77–79.
72. Antisense to transforming growth factor-beta1 messenger RNA reduces vein graft intimal hyperplasia and monocyte chemotactic protein 1 / R. A. Wolff [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41(3). — P. 498–508.
73. Risk factors for autogenous infrainguinal bypass occlusion in patients with prosthetic inflow grafts / E. Y. Lam [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — Vol. 39(2). — P. 336–342.
74. Comparison of flow characteristics and vascular reactivity of radial artery and long saphenous vein grafts / W. C. Chong [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — Vol. 3; 1(1). — P. 4.
75. *Singh, S. K.* The role of vessel wall physiology in predicting coronary bypass graft patency / S. K. Singh, S. E. Fremes // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — Vol. 3;1(1). — P. 5.
76. *Berguer, R.* Intimal hyperplasia: an experimental study / R. Berguer, R. F. Higgins, D. J. Reddy // *Arch. Surg.* — 1980. — Vol. 115. — P. 332.
77. Potential role of velocity and wall tension in vein graft failure / P. Karayannacos [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1980. — Vol. 21. — P. 171.
78. *McCann, R. L.* Aspirin and dypiridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts / R. L. McCann, P. O. Hagen, J. C. A. Fuchs // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 191. — P. 238.
79. Comparative study on the fibrinolytic activity of pseudointima in varying types of autovein grafting / M. Furuyama [ et al.] // *Jap. J. Surg.* — 1980. — Vol. 10. — P. 321.
80. Further experience with the saphenous vein, used «in situ» for arterial bypass / R. P. Leather [et al.] // *Am. J. Surgery.* — 1981. — Vol. 142. — P. 506.
81. Operative repair of popliteal aneurysms: effect of factors related to the bypass procedure on outcome / E. Blanco [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* — 2004. — Vol. 18(1). — P. 86–92.

82. *Brody, W. R.* Histologic fate of the venous coronary artery bypass in dogs / W. R. Brody, W. W. Angell, J. C. Kosek // *Am. J. Pathol.* — 1992. — Vol. 66. — P. 111.

83. *Mitchener, J. R.* Scanning electron microscopy of the endothelium of canine vein segments prepared for surgery / J. R. Mitchener, N. B. Ratliff, J. C. Fuchs // 33<sup>rd</sup> meeting of electron microscopy society of America. — Las Vegas, Nevada, 1975. — P. 524.

84. *Abbot, W. M.* Structural changes during preparation of autogenous venous grafts / W. M. Abbot, S. Wieland, W. G. Austen // *Surgery.* — 1974. — Vol. 76. — P. 1031.

85. *Bonchek, L. I.* Prevention of endothelial damage during preparation of saphenous veins for bypass grafting / L. I. Bonchek // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1980. — Vol. 79. — P. 911.

86. Use of cold cardioplegic solution for vein graft distention and preservation: a light and scanning electron microscopy study / M. Kuruz [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1981. — Vol. 32. — P. 68.

87. *Malone, J. M.* Changes in venous endothelial fibrinolytic activity and histology with in vitro distention and arterial implantation / J. M. Malone, C. W. Kirscher, W. S. Moore // *Am. J. Surg.* — 1981. — Vol. 142. — P. 178.

88. Histologic fate and endothelial changes of distended and non-distended vein grafts / J. R. Ramos [et al.] // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 183. — P. 205.

89. Optimal preparation techniques for human saphenous vein grafts / S. R. Gundry [et al.] // *Surgery.* — 1980. — Vol. 88. — P. 785.

90. Different Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis in the Human Internal Mammary Artery and the Saphenous Vein / K. Frischknecht [et al.] // *J. Vasc. Res.* — 2006. — Vol. 43. — P. 338–346.

91. Vein contraction and smooth muscle cell extensions as causes of endothelial damage during graft preparation / F. G. Baumann [et al.] // *Ann. Surg.* — 1981. — Vol. 194. — P. 199.

92. Protection of endothelium in vessel segments excised for grafting / C. Haudenschild [et al.] // *Circulation.* — 1981. — Vol. 64: II. — P. 101.

93. *Wyatt, A. P.* Changes in the endothelium of autogenous free vein grafts used as arterial replacements / A. P. Wyatt, G. W. Taylor // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 53. — P. 943.

94. *Reichle, F.A.* A transmission and scanning electron microscopic study of luminal surfaces in Dacron and autogenous vein bypasses in man and dog / F. A. Reichle, G. J. Stewart, N. Essa // *Surgery.* — Vol. 74. — P. 945.

95. *Brody, W. R.* Histologic fate of the venous coronary artery bypass in dogs / W. R. Brody, W. W. Angell, J. C. Kosek / *Am. J. Pathol.* — 1972. — Vol. 66. — P. 111.

96. Comparison of phasic blood flow velocity characteristics of arterial and venous coronary artery bypass conduits / R. G. Bach [et al.] // *Circulation.* — 1993. — Vol. 88 (5 Pt 2):II. — P. 133–140.

97. Comparative study on the fibrinolytic activity of pseudointima in varying types of autovein grafting / M. Furuyama [et al.] // *Jap. J. Surg.* — 1980. — Vol. 10. — P. 321.

98. Infrapopliteal-lower extremity revascularization with prosthetic conduit: a 20-year experience / V. S. Kashyap [et al.] // *Vasc. Endovascular. Surg.* — 2002. — Vol. 36(4). — P. 255–262.

99. *Sladen, J. G.* Vein graft stenosis. Characteristics and effect of treatment / J. G. Sladen, J. L. Gilmour // *Am. J. Surg.* — 1981. — Vol. 141. — P. 549.

100. Vein graft failure after femoro-popliteal reconstruction: ethiology and management / A. W. Clowes [et al.] // *Circulation.* — 1980. — Vol. 62: suppl. III. — P. 15.

101. *Stanley, J. C.* Fate of 100 aortorenal grafts: characteristic of late graft expansion, aneurismal dilation and stenosis / J. C. Stanley, C. B. Ernst, W. J. Fry // *Surgery.* — 2003. — Vol. 74. — P. 931.

102. The spectrum of pathologic changes in aortocoronary saphenous vein grafts / G. E. Batayias [et al.] // *Circulation.* — 1997. — Vol. 56: suppl. II. — P. 18.

103. Vein graft patency and intimal proliferation after aortocoronary bypass: early and long term angiopathologic correlations / G. M. Lawrie [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 38. — P. 856.

104. *Bulkley, B. H.* Accelerated «atherosclerosis». A morphologic study of 97 saphenous vein coronary artery bypass grafts / B. H. Bulkley, G. M. Hutchins // *Circulation.* — 1997. — Vol. 55. — P. 163.

105. Intimal and neointimal fibrous proliferation causing failure of arterial reconstructions / A. M. Imparaoto [et al.] // *Surgery.* — 2004. — Vol. 72. — P. 1007.

106. Intimal thickening and hyperlipidemia in experimental primate vascular autografts / R. L. McCann [et al.] // *Ann. Surg.* — 1979. — Vol. 189. — P. 62.

107. *Wu, A.* The morphological changes of the endothelium to venous stasis as observed under the scanning electron microscope / A. Wu, A. O. Mansfield // *J. Cardiovasc. Surgery.* — 1980. — Vol. 21. — P. 193.

108. Intimal hyperplasia as a complication of the use of the PTFE graft for femoro-popliteal bypass / V. Echave [et al.] // *Surgery.* — 1979. — Vol. 86. — P. 791.

109. *Wyatt, A. P.* The vascularization of vein grafts / A. P. Wyatt, N. G. Rothnie, G. W. Taylor // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 51. — P. 378.

110. *McCann, R. L.* Aspirin and dypiridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts / R. L. McCann, P. O. Hagen, J. C. A. Fuchs // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 191. — P. 238.

111. *McGeachie, J.* Vein to artery grafts: a quantitative study of revascularization by vasa vasorum and its relationship to intimal hyperplasia / J. McGeachie, P. Campbell, F. Prendergast // *Ann. Surg.* — 2001. — Vol. 194. — P. 100.

112. *Baird, R.* Pulsative flow in arterial grafts / R. Baird // *Master of Surgery. Thesis. University of Edinburgh.* — Edinburgh, 1997. — P. 97.

113. *Ross, R.* A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro / R. Ross, J. Glomset, B. Kariwa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 71. — P. 1207.

114. Reduction of intimal thickening in canine coronary artery bypass vein grafts with dypiridamole and aspirin / M. P. Metke [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 43. — P. 1144.

115. Prevention of platelet aggregation and adherence to prosthetic vascular grafts by aspirin and dypiridamole / R. W. Oblath [ et al.] // *Surgery.* — 2003. — Vol. 84. — P. 37.

116. *Wylie, E. J.* Vascular replacement with arterial autografts / E. J. Wylie // *Surgery.* — 1965. — Vol. 57. — P. 14.

117. Right gastroepiploic artery for revascularization of the right coronary territory in off-pump total arterial revascularization: strategies to improve patency / K. B. Kim [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81(6). — P. 2135–2141.

118. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoropopliteal operations for atherosclerosis / D. E. Szilagyi [et al.] // *Ann. Surg.* — 1973. — Vol. 178. — P. 232.

119. Crural artery bypass with the autogenous greater saphenous vein / H. Van Damme [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 26(6). — P. 635–642.

120. *Leather, R. P.* Infrapopliteal bypass for limb salvage: increased patency and utilization of the saphenous vein, used «in situ» / R. P. Leather, D. M. Shah, A. M. Karmody // *Surgery.* — 1981. — Vol. 90. — P. 1000.

121. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature/ P. Klinkert [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2004. — Vol. 27(4). — P. 357–362.

122. Operative repair of popliteal aneurysms: effect of factors related to the bypass procedure on outcome / E. Blanco [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* — 2004. — Vol. 18(1). — P. 86–92.

123. Use of short PTFE segments (< 6 cm) compares favorably with pure autologous repair in failing or thrombosed native arteriovenous fistulas / G. S. Georgiadis [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41(1). — P. 76–81.

124. The significance of graft diameter / R. J. Sanders [et al.] // *Surgery.* — 1980. — Vol. 88. — P. 856.

125. Future directions in the development of arterial prostheses for small and medium caliber arteries / L. R. Sauvage [et al.] // *Surg. Clin. North. Am.* — 1974. — Vol. 54. — P. 213.

126. Lakhwani, M. N. Vascular trauma in Penang and Kuala Lumpur Hospitals / M. N. Lakhwani, B. H. Gooi, C. D. Barras // *Med. J. Malaysia.* — 2002. — Vol. 57(4). — P. 426–432.

127. Extremity vascular trauma in civilian population: a seven-year review from North India / S. R. Menakuru [et al.] // *Injury.* — 2005. — Vol. 36(3). — P. 400–406.

128. *Balas, P.* An overview of aortofemoral graft infection / P. Balas // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 1997. — Vol. 14, Suppl A. — P. 3–4.
129. *Kearney, R. A.* Non-valvular infections of the cardiovascular system / R. A. Kearney, H. J. Eisen, J. E. Wolf // Ann Intern Med. — 1994 — Vol. 121(3). — P. 219–230.
130. *O'Brien, T.* Prosthetic vascular graft infection / T. O'Brien, J. Collin // Br. J. Surg. — 1992 — Vol. 79(12). — P. 1262–1267.
131. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts / J. E. Lorentzen [et al] // Surgery. — 1985. — Vol. 98(1). — P. 81–86.
132. Management of vascular graft infections with soft tissue flap coverage: improving limb salvage rates--a veterans affairs experience / F. A. Herrera [et al.] // Am. Surg. — 2009. — Vol. 75(10). — P. 877–881.
133. Infrarenal iterative aortic surgery: early and late morbi-mortality observed in 61 patients / M. Poirier [ et al.] // Ann. Vasc. Surg. — 2009. — Vol. 23(6). — P. 729–737.
134. *Seabrook, G. R.* pathobiology of graft infections / G. R. Seabrook // Seminars in Vascular Surgery. — 1990. — Vol. 3. — P. 81.
135. Aortofemoral graft infection due to *Staphylococcus epidermidis* / D. F. Bandyk [et al] // Arch Surg. — 1984. — Vol. 119(1). — P. 102–108.
136. Mechanism of late prosthetic vascular graft infection / L. Jones [et al] // Cardiovasc Surg. — 1997. — Vol. 5(5). — P. 486–489.
137. *Coxiella burnetii* vascular graft infection / L. Senn [et al.] // BMC Infect. Dis. — 2005. — Vol. 7; 5. — P. 109.
138. *Tambara, K.* Aortic root replacement as redo operation / K. Tambara, A. Amano // Kyobu Geka. — 2009. — Vol. 62(11). — P. 990–994.
139. Culture of abdominal aortic aneurysm contents. An additional series / J. A. Schwartz [et al] // Arch Surg. — 1987. — Vol. 122(7). — P. 777–780.
140. Incidence and significance of intra-operative bacterial cultures during abdominal aortic aneurysmectomy / C. B. Ernst [et al.] // Ann Surg. — 1977. — Vol. 185(6). — P. 626–633.
141. *Padberg, F. T.* Accuracy of disincorporation for identification of vascular graft infection / F. T. Padberg, S. M. Smith, RHK Eng. // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 130. — P. 183–187.
142. In situ replacement of vascular prostheses infected by bacterial biofilms / D. F. Bandyk [et al.] // J. Vasc. Surg. — 1991. — Vol. 13(5). — P. 575–583.
143. *Merritt, K.* Tissue colonization from implantable biomaterials with low numbers of bacteria / K. Merritt, V. M. Hitchins, A. R. Neale // J. Biomed. Mater. Res. — 1999. — Vol. 44(3). — P. 261–265.
144. Mechanisms of biomaterial-induced superoxide release by neutrophils / S. S. Kaplan [et al.] // J Biomed Mater Res. — 1994. — Vol. 28(3). — P. 377–86.

145. Biomaterial-neutrophil interactions: dysregulation of oxidative functions of fresh neutrophils induced by prior neutrophil-biomaterial interaction / S. S. Kaplan [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1996. — Vol. 30(1). — P. 67–75.
146. *Kaplan, S. S.* Defensins impair phagocytic killing by neutrophils in biomaterial-related infection. / S. S. Kaplan, R. P. Heine, R. L. Simmons // *Infect. Immun.* — 1999. — Vol. 67(4). — P. 1640–1645.
147. Bacteria/blood/material interactions. I. Injected and preseeded slime-forming *Staphylococcus epidermidis* in flowing blood with biomaterials / M. R. Brunstedt [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1995. — Vol. 29(4). — P. 455–466.
148. Adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to biomedical polymers: contributions of surface thermodynamics and hemodynamic shear conditions / I. W. Wang [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1995. — Vol. 29(4). — P. 485–493.
149. *Shive, M. S.* Shear stress effects on bacterial adhesion, leukocyte adhesion, and leukocyte oxidative capacity on a polyetherurethane / M. S. Shive, S. M. Hasan, J. M. Anderson // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1999. — Vol. 46(4). — P. 511–519.
150. *Von Eiff, C.* Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. / C. von Eiff, G. Peters, C. Heilmann // *Lancet. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 2(11). — P. 677–685. Review.
151. Ultrastructural organization and regulation of a biomaterial adhesin of *Staphylococcus epidermidis* / G. J. Veenstra [et al.] // *J. Bacteriol.* — 1996. — Vol. 178(2). — P. 537–541.
152. Essential functional role of the polysaccharide intercellular adhesin of *Staphylococcus epidermidis* in hemagglutination // D. Mack [et al.] // *Infect. Immun.* — 1999. — Vol. 67(2). — P. 1004–1008.
153. Characterization of the importance of polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin of *Staphylococcus epidermidis* in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model / M. E. Rupp [et al.] // *Infect. Immun.* — 1999. — Vol. 67(5). — P. 2627–2632.
154. Bacterial products primarily mediate fibroblast inhibition in biomaterial infection / P. K. Henke [et al.] // *J. Surg. Res.* — 1998. — Vol. 74(1). — P. 17–22.
155. Differential effects of a gram-negative and a gram-positive infection on autogenous and prosthetic grafts / K. J. Geary [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1990. — Vol. 11(2). — P. 339–345; discussion 346–347.
156. Prosthetic vascular graft infection: a multi-center review of surgical management / E. Zetrenne [et al.] // *Yale J. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 80(3). — P. 113–121.
157. Surgical management of infected abdominal aortic grafts: review of a 25-year experience / P. J. O'Hara [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1986. — Vol. 3(5). — P. 725–731.
158. Improved management of aortic graft infection: the influence of operation sequence and staging / L. M. Reilly [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1987. — Vol. 5(3). — P. 421–431.

159. *Quinones-Baldrich, W. J.* Long-term results following surgical management of aortic graft infection / W. J. Quinones-Baldrich, J. J. Hernandez, W. S. Moore // *Arch Surg.* — 1991. — Vol. 126. — P. 507.
160. Total excision and extra-anatomic bypass for aortic graft infection / J. J. Ricotta [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1991. — Vol. 162. — P. 145.
161. Retroperitoneal in-line aortic bypass for treatment of infected infrarenal aortic grafts / R. P. Leather [et al.] // *Surg Gynecol Obstet.* — 1992. — Vol. 175. — P. 491.
162. Axillo-femoral bypass and simultaneous removal of the aortofemoral vascular infection site: is the procedure safe? / A. Olah [et al.] // *Eur. J. Vasc. Surg.* — 1992. — Vol. 6. — P. 252.
163. *Bacourt, F.* Axillobifemoral bypass and aortic exclusion for vascular septic lesions: a multicenter retrospective study of 98 cases / F. Bacourt, F. Koskas, and the French University Association for Research in Surgery // *Ann. Vasc. Surg.* — 1992. — Vol. 6. — P. 119.
164. Management of primary aortic graft infection by extra-anatomic bypass reconstruction / T. Lehnert [et al.] // *Eur. J. Vasc. Surg.* — 1993. — Vol. 7. — P. 301.
165. The management of the infected aortic prosthesis: a current decade of experience / W. J. Sharp [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1994. — Vol. 19. — P. 844.
166. Secondary aortoenteric fistula: contemporary outcome with use of extraanatomic bypass and infected graft excision / L. M. Kuestner [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1995. — Vol. 21. — P. 184.
167. *Hannon, R. J.* Aortic prosthetic infection: 50 patients treated by radical or local surgery / R. J. Hannon, J. H. N. Wolfe, A. O. Mansfield // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83. — P. 654.
168. Graft excision and extra-anatomic revascularization: the treatment of choice for the septic aortic prosthesis / D. D. Schmitt [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1990. — Vol. 31. — P. 327.
169. *Bunt, T. J.* Vascular graft infections: a personal experience / T. J. Bunt // *Cardiovasc. Surg.* — 1993. — Vol. 1. — P. 489.
170. Improved results with conventional management of infrarenal aortic infection / R. A. Yeager [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1999. — Vol. 30. — P. 76.
171. Expanded application of in situ replacement for prosthetic graft infection / D. F. Bandyk [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2001. — Vol. 34. — P. 411.
172. Long-term outcome after treatment of aortic graft infection with staged extraanatomic bypass grafting and aortic graft removal / J. M. Seeger [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2000. — Vol. 32. — P. 451.
173. Early and long-term results of conventional surgical treatment of secondary aorto-enteric fistula / W. Dorigo [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 26. — P. 512.
174. Creation of a neo-aortoiliac system from lower extremity deep and superficial veins / G. P. Clagett [et al.] // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 218. — P. 239.

175. *Nevelsteen, A.* Autogenous reconstruction with the lower extremity deep veins: an alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease / A. Nevelsteen, H. Lacroix, R. Suy // *J. Vasc. Surg.* — 1995. — Vol. 22. — P. 129.

176. *Clagett, G. P.* Autogenous aortoiliac/femoral reconstruction from superficial femoral-popliteal veins: feasibility and disability / G. P. Clagett, R. J. Valentine, R. T. Hagino // *J. Vasc. Surg.* — 1997. — Vol. 25. — P. 255.

177. *Franke, S.* The superficial femoral vein as arterial substitute in infections of the aortoiliac region / S. Franke, R. Voit // *Ann. Vasc. Surg.* — 1997. — Vol. 11. — P. 406.

178. Autologous superficial femoral vein for aortic reconstruction in infected fields / Jr. Brown [et al.] // *Ann Vasc Surg.* — 1999. — Vol. 13. — P. 32.

179. *Cardozo, M. A.* Use of superficial femoral vein in the treatment of infected aortoiliofemoral prosthetic grafts / M. A. Cardozo, A. D. Frankini, T. P. Bonamigo // *Cardiovasc Surg.* — 2002. — Vol. 10. — P. 304.

180. Experience with femoro-popliteal vein as a conduit for vascular reconstruction in infected fields / C. P. Gibbons [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 25. — P. 424.

181. *Daenens, K.* Ten-year experience in autogenous reconstruction with the femoral vein in the treatment of aortofemoral prosthetic infection / K. Daenens, I. Fourneau, A. Nevelsteen // *Eur. J. Vasc. Endovasc Surg.* — 2003. — Vol. 25. — P. 240.

182. In situ allograft replacement of infected infrarenal aortic prosthetic grafts: results in forty-three patients / E. Kieffer [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1993. — Vol. 17. — P. 349.

183. In situ repair of aorto-bronchial, aorto-esophageal, and aortoenteric fistulae with cryopreserved aortic homografts / P. R. Vogt [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1997. — Vol. 26. — P. 11.

184. In situ arterial allografts: a new treatment for aortic prosthetic infection / C. Ruotolo [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 14 (suppl A). — P. 102.

185. Experience with cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections / A. Nevelsteen [et al.] // *Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 4. — P. 378.

186. Fresh and cryopreserved arterial homografts in the treatment of prosthetic graft infections: experience of the Italian Collaborative Vascular Homograft Group / R. Chiesa [et al.] // *Ann Vasc. Surg.* — 1998. — Vol. 12. — P. 457.

187. Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta / G. Lesche [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2001. — Vol. 34. — P. 616.

188. Use of cryopreserved arterial homografts for management of infected prosthetic grafts: a multicentric study / R. Verhelst [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* — 2000. — Vol. 14. — P. 602.

189. Technical details with the use of cryopreserved arterial allograft for aortic infection: influence on early and midterm mortality / P. R. Vogt [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2002. — Vol. 35. — P. 80.

190. Abdominal aortic reconstruct in infected fields: early results of the United States Cryopreserved Aortic Allograft Registry / A. A. Noel [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2002. — Vol. 35. — P. 847.

191. Cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections / M. Gabriel [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2004. — Vol. 27. — P. 590.

192. Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of infected arterial vessels / O. E. Teebken [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2004. — Vol. 7. — P. 597.

193. Prosthetic vascular infection complicated or not by aortoenteric fistula: comparison of treatment with and without cryopreserved allograft (homograft) / J. P. Lavigne [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 5. — P. 416.

194. Allograft replacement for intrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients / E. Kieffer [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1009.

195. The management of aorto-duodeal fistula by in situ replacement of the infected abdominal aortic graft / W. E. Walker [et al.] // *Ann Surg.* — 1987. — Vol. 5. — P. 727.

196. Bacterial and clinical criteria relating to the outcome of patients undergoing in situ replacement of infected abdominal aortic grafts / F. Speziale [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 13. — P. 127.

197. In situ replacement of infected aortic grafts with rifampicin-bonded prostheses: the Leicester experience 1992 to 1998 / P. D. Haves [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1999. — Vol. 30. — P. 92.

198. The results of in situ prosthetic replacement for infected aortic grafts / R. M. Yowag [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1999. — Vol. 178. — P. 136.

199. In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results / M. Bast [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2003. — Vol. 38. — P. 983.

200. Deep vein harvest: predicting the need of fasciotomy / J. G. Modrall [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — Vol. 39. — P. 387.

201. In situ arterial allografting for aortoiliac graft infection: a 6-year experience / F. Koskas [et al.] // *Cardiovasc Surg.* — 1996. — Vol. 4. — P. 495.

202. Selective preservation of infected prosthetic arterial grafts. Analysis of a 20-year experience with 120 extracavitary-infected grafts / K. D. Caliigaro [et al.] // *Ann. Surg.* — 1994. — Vol. 20. — P. 461.

203. Antibiotic irrigation and conservative surgery for major aortic graft infection / G. E. Morris [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1994. — P. 20–88.

204. Aortic graft infection: the value of percutaneous drainage / M. BeUir [et al.] // *Am. J. Radiol.* — 1998. — Vol. 171. — P. 119.
205. Caliigaro, K. D. Graft-preserving methods for managing aortofemoral prosthetic graft infection / K. D. Caliigaro, F. J. Veith // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 14 (suppl A). — P. 38.
206. Intra-abdominal aortic graft infection: complete or partial graft preservation in patients at very high risk / K. D. Caligaro [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2003. — Vol. 38. — P. 1199.
207. *Tambyraja, A. L.* Conservative management of MRSAperiaortic graft abscess / A. L. Tambyraja, R. T. Chalmers // *Ann. Vasc. Surg.* — 2003. — Vol. 17. — P. 676.
208. Aortic graft infection: is there a place for partial graft removal? / J. P. Beoquermn [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 14 (suppl A). — P. 53.
209. *Miller, J. H.* Partial replacement of an infected arterial graft by a new prosthetic polytetrafluoroethylene segment: a new therapeutic option / J. H. Miller // *J. Vasc. Surg.* — 1993. — Vol. 17. — P. 546.
210. In situ replacement of arterial prosthesis infected by bacterial biofilms: long-term follow-up / J. B. Towne [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1994. — P. 19–226.
211. *Sladm, J. G.* An aggressive local approach to vascular graft infection / J. G. Sladm, J. C. Chen, J. D. S. Reid // *Am. J. Surg.* — 1998. — Vol. 176. — P. 222.
212. Antibiotic prophylaxis in vascular surgery / A. B. Kaiser [et al.] // *Ann. Surg.* — 1978. — Vol. 188. — P. 283.
213. Prophylactic antibiotics in vascular surgery: topical, systemic, or both? / H. A. Pitt [et al.] // *Ann. Surg.* — 1980. — Vol. 192. — P. 356.
214. Effects of prophylactic antibiotics in vascular surgery. A prospective, randomized, double-blind study / P. O. Hasselgren [et al.] // *Ann. Surg.* — 1984. — Vol. 200(1). — P. 86–92.
215. Duration of antimicrobial prophylaxis in vascular surgery / J. C. Hall [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1998. — Vol. 175(2). — P. 87–90.
216. *Kurz, A.* Study of Wound infection Group. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization / A. Kurz, D. L. Sessler, R. Lenhardt // *N. Engl. Med. J.* — 2000. — Vol. 342. — P. 161–167.
217. Neoaortic reconstruction for aortic graft infection: need for endovascular adjunctive therapies? / J. Faulk [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 19(6). — P. 774–781.
218. Vascular allografts are resistant to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* through indoleamine 2,3-dioxygenase in a murine model / A. Saito [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 136(1). — P. 159–167.
219. *Porter, J. M.* International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standarts in chronic venous disease: an update / J. M. Porter, G. L. Moneta // *J. Vasc. Surg.* — 1995. — Vol. 21. — P. 635–645.

220. *Carmeli, P.* The emerging role of the bone marrow-derived stem cells in (therapeutic) angiogenesis / P. Carmeli, A. Luttun // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 289–297.

221. *Isner, M.* Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization / M. Isner, T. Asahara // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 1231–1236.

222. Clinical trial in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus / M. Simons [et al.] // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 73–89.

223. *Ferrara, N.* Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors / N. Ferrara, K. Alitalo // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 1359–1364.

224. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis / T. Asahara [et al.] // *Science.* — 1997. — Vol. 275. — P. 964–967.

225. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization / T. Asahara [et al.] // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 221–228.

226. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs / O. Iba [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2019–2025.

227. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization / C. Kalka [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 3422–3427.

228. Prockop, D. J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues / D. J. Prockop // *Science.* — 1997. — Vol. 276. — P. 71–74

229. Implantation of autologous bone marrow cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side-supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines / H. Kamihata [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1046–1052.

230. Improvement of collateral perfusion and regional function by catheter-based implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium / H. Kamihata [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vase. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1804–1810.

231. *Ferrara, N.* Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors / N. Ferrara, K. Alitalo // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 1359–1364.

232. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis / T. Asahara [et al.] // *Science.* — 1997. — Vol. 275. — P. 964–967.

233. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs / O. Iba [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2019–2025.

234. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation / S. Shintani [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 897–903.

235. Implantation of autologous bone marrow cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side-supply of an-

gioblasts, angiogenic ligands and cytokines / H. Kamihata [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1046–1052.

236. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial / E. Tateishi-Yuyama [et al.] // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 427–435.

237. *Carmeliet, P.* VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genes? / P. Carmeliet // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 1102–1103.

238. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization / T. Asahara [et al.] // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 221–228.

239. *Salven, P.* Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor / P. Salven, A. Orpana, I. Joensuu // *Clin. Cancer. Res.* — 1999. — Vol. 5. — P. 487–491.

240. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils / M. Gaudry [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 90. — P. 4153–4161.

241. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation / U. Wartiovaara [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1998. — Vol. 80. — P. 171–175.

242. *Folkman, J.* Blood vessel formation: what is its molecular basis? / J. Folkman, P. A. D'Amore // *Cell*. — 1996. — Vol. 87. — P. 1153–1155.

243. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial / E. Tateishi-Yuyama [et al.] // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 427–435.

244. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis / T. Minamino [et al.] // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 2083–2084.

245. *Inaba, S.* Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis / S. Inaba, K. Egashira, K. Komori // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 2083–2084.

246. *Лызи́ков, А. А.* Ангиогенные эффекты эндотелиальных прекурсоров / А. А. Лызи́ков // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2005. — № 4. — С. 7–10.

247. *Лызи́ков, А. А.* Некоторые аспекты терапевтического неангиогенеза путем трансплантации клеток аутогенного костного мозга при критической ишемии нижних конечностей / А. А. Лызи́ков // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2006. — № 1(7). — С. 103–106.

248. *Флебология: рук-во для врачей* / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.

ISBN 978-985-506-454-2



Научное издание

**Лызиков** Алексей Анатольевич

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
АРТЕРИАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИЙ ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ  
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**Монография**

**Редактор** *Т. Ф. Рулинская*  
**Компьютерная верстка** *А. М. Терехова*

Подписано в печать 12.12.2012.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 11,4. Уч.-изд. л. 12,5. Тираж 100 экз. Заказ 382.

Издатель и полиграфическое исполнение  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.