<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-141-149>
УДК 616.135-77:612.089.61]-092.9:599.731.1

Экспериментальная оценка гибридного протеза грудного отдела аорты на модели свиньи

А.А. Шаданов¹, М.М. Ляшенко¹, И.Ю. Журавлева¹, Д.В. Требушат²,
К.В. Козырь², М.Б. Васильева¹, И.С. Зыков¹, М.О. Жульков¹, Д.А. Сирота¹,
А.М. Чернявский¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Общество с ограниченной ответственностью «Ангиолайн Ресерч», 630559, Российская Федерация, Новосибирск, пгт Кольцово, ул. Технопарковая, 6

Аннотация

Актуальность. В настоящее время в мировой практике методика «замороженный хобот слона» показала себя безопасным и эффективным методом хирургического лечения аневризм и расслоений грудного отдела аорты. На территории Российской Федерации присутствуют только зарубежные гибридные протезы, которые характеризуются высокой ценой и, соответственно, низкой популярностью данной методики. Ввиду отсутствия отечественных гибридных протезов на внутреннем рынке разработка отечественного протеза является ключевым моментом дальнейшего развития аортальной хирургии на территории Российской Федерации.

Цель исследования: оценка имплантационных характеристик прототипа гибридного протеза на модели грудной аорты свиньи, а также трансформаций протеза в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Гибридный протез состоит из двух частей: сосудистой и стент-графтовой. Протез выполнен из Дакрона и Z-образных проволочных нитиноловых стентов. Свинья породы Ландрас (возраст – 6 мес., масса тела – 120 кг) подверглась открытой реконструкции нисходящего отдела аорты через левостороннюю боковую торакотомию в условиях экстракорпорального шунтирования роликовым насосом от левой подключичной артерии в нисходящий отдел аорты. Через 6 мес. животное было планово выведено из эксперимента. Выполнена макро- и микроскопическая оценка удаленного имплантата.

Результаты. Подтверждена техническая возможность имплантации прототипа гибридного стент-графта. Удаленный через 6 мес. стент-графт макроскопически демонстрировал полное покрытие неоинтимой внутренней поверхности синтетического протеза. Просвет изделия проходим свободно. Согласно данным гистологического исследования, неоинтима представлена структурированной соединительной тканью без признаков воспаления. Луминальная поверхность выстлана равномерно расположенными эндотелиоцитами в один слой. Толщина неоинтимы в сосудистой части была статистически значимо больше, чем в стент-графтовой части ($p = 0,0121$).

Выводы. Показана техническая возможность имплантации прототипа гибридного протеза, разработанного компанией «Ангиолайн Ресерч». Эффективность герметизирующей пропитки подтверждается отсутствием на интра- и раннем послеоперационном этапах активных признаков кровотечения. Протез продемонстрировал удовлетворительную био- и гемосовместимость.

Ключевые слова:	гибридный стент-графт, грудная аорта, хронический эксперимент.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Шаданов А.А., Ляшенко М.М., Журавлева И.Ю., Требушат Д.В., Козырь К.В., Васильева М.Б., Зыков И.С., Жульков М.О., Сирота Д.А., Чернявский А.М. Экспериментальная оценка гибридного протеза грудного отдела аорты на модели свиньи. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(1):141–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-141-149 .

Experimental evaluation of a hybrid thoracic aortic prosthesis in a pig model

Aldar A. Shadanov¹, Maksim M. Lyashenko¹, Irina Y. Zhuravleva¹,
Dmitriy V. Trebushat², Konstantin V. Kozyr², Maria B. Vasilyeva¹, Ilya S. Zykov¹,
Maksim O. Zhulkov¹, Dmitriy A. Sirota¹, Alexander M. Chernyavskiy¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² Angioline Research LLC,
6, Tekhnoparkovaya str., Novosibirsk, Koltsovo, 630559, Russian Federation

Abstract

Relevance. The frozen elephant trunk technique is recognized as a safe and effective method of surgical treatment for aneurysms and dissections of the thoracic aorta. The hybrid prostheses, available on the territory of the Russian Federation, are foreign-made, characterized by a high price, and, accordingly, unpopular. Due to unavailability of domestic hybrid prostheses in the home market, the development of domestic prosthesis is the key point to further progress in aortic surgery in the Russian Federation.

Aim. The aim of the study was to evaluate the implantation characteristics of prototype hybrid thoracic aorta prosthesis in the pig model and the transformation of the prosthesis in the postoperative period.

Material and Methods. The hybrid prosthesis consists of two parts including the vascular part and a stent graft. The prosthesis is made of Dacron and Z-shaped nitinol wire stents. A Landrace pig aged six months with body weight of 120 kg underwent open reconstruction of the descending aorta through the left-sided lateral thoracotomy, under conditions of extracorporeal bypass with a roller pump from the left subclavian artery to the descending aorta. The animal was removed from the experiment after six months as planned. The macro- and microscopic evaluation of the removed implant was performed.

Results. The technical success of implantation of hybrid stent graft prototype was confirmed. Macroscopy of the stent graft, removed after six months, demonstrated a complete coverage of the neointimal inner surface of the synthetic prosthesis. The lumen of the product was patent. Histological examination revealed the neointima presented as a structured connective tissue without signs of inflammation. The luminal surface was lined with a single layer of evenly spaced endothelial cells. The thickness of the neointima in the vascular part was significantly greater than in the stent-graft part ($p = 0.0121$).

Conclusion. The study demonstrated the technical feasibility of implantation of the prototype hybrid prosthesis developed by Angioline Research LLC. The effectiveness of sealing impregnation was confirmed by the absence of active signs of bleeding during the perioperative and early postoperative stages. The prosthesis demonstrated satisfactory bio- and hemocompatibility.

Keywords: hybrid stent graft, thoracic aorta, chronic experiment.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Shadanov A.A., Lyashenko M.M., Zhuravleva I.Y., Trebushat D.V., Kozyr K.V., Vasilyeva M.B., Zykov I.S., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M. Experimental evaluation of a hybrid thoracic aortic prosthesis in a pig model. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):141–149. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-141-149>.

Введение

Одномоментная реконструкция всех отделов грудной аорты является технически сложной задачей для сердечно-сосудистых хирургов. Открытое протезирование по методике N.T. Kouchooukos и соавт. [1] характеризуется большой инвазивностью и высоким уровнем послеоперационной летальности, а операция H. Borst и соавт. [2], так называемый «хобот слона», обычно подразумевает необходимость выполнения второго этапа открытой реконструкции грудного отдела аорты, аккумулируя послеоперационный риск двух открытых вмешательств

и ухудшая тем самым послеоперационный прогноз [3]. В конце прошлого столетия M. Karck и соавт. предложили гибридную методику операции, получившую название «замороженный хобот слона» (Frozen elephant trunk) и сочетающую одномоментную открытую реконструкцию дуги с антеградной имплантацией стент-графта в нисходящую аорту [4].

Эндоваскулярную реконструкцию грудного отдела аорты рассматривают как безопасную и эффективную альтернативу таким вмешательствам. Более того, они экономически выгоднее для лечебного учреждения, поэтому в настоящее время все усилия сосредоточены на разра-

ботке устройств для эндопротезирования [5]. К сожалению, отечественных разработок в данной области нет, хотя во всем мире эндоваскулярное направление развивается наиболее бурно: в мировой открытой и патентной литературе постоянно появляются сообщения о все новых и новых оптимизированных моделях, в частности фенестрированных и браншированных [6].

Что касается гибридных операций, то они останутся в арсенале хирургов еще в течение многих лет [7], так как при вовлечении в патологический процесс дуги аорты эндоваскулярная методика зачастую становится невыполнимой из-за анатомической вариабельности ветвей дуги аорты и отсутствия благоприятных посадочных зон [8]. Несмотря на то, что необходимость дальнейшего совершенствования устройств для выполнения гибридных операций очевидна [9], инноваций здесь меньше, нежели в эндоваскулярных девайсах, и основной их акцент сдвинут в пользу бесшовных соединений протеза дуги с брахиоцефальными сосудами [10, 11].

В России потребность в гибридных протезах высока, однако развитие данного раздела хирургии аорты резко ограничено ценовой доступностью имеющихся на рынке протезов. В связи с этим мы считаем необходимым поддерживать каждую отечественную разработку в данном направлении.

В представленной статье продемонстрированы результаты хронического эксперимента по имплантации гибридного протеза в грудную аорту свиньи. Эксперимент выполнен в рамках доклинических испытаний гибридного протеза, разработанного компанией ООО «Ангиолайн Ресерч».

Цель: изучение имплантационных характеристик устройства, а также трансформаций протеза в послеоперационном периоде.

Материал и методы

Эксперимент проводили на свинье породы Ландрас возрастом 6 мес., с массой тела 120 кг, диаметром аорты 18 мм. Все процедуры (обезболивание, седация, эктаназия и др.) были выполнены в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и иных научных целей (ЕСТ №123 от 18.03.1986 г.), Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003 г.

Гибридный протез грудной аорты

Прототип гибридного протеза был изготовлен отечественной компанией «Ангиолайн Ресерч» специально для имплантации в эксперименте на модели свиньи и состоял из сосудистой и стент-графтовой частей, соединенных швом. Для стент-графтовой части был использован негофрированный тканый протез (Secant Medical, USA) диаметром 20 мм, для сосудистой части – гофрированный тканый протез (БНТУ «Политехник», г. Минск, Беларусь) диаметром 20 мм; оба протеза были выполнены из полиэтилен-терефталатных волокон (Дакрон). С целью герметизации материала протеза (профилактики просачивания крови через стенку протеза) проводили обработку чистым желатином. При испытаниях эффективности пропитки *in vitro* проницаемость для воды составляла менее 2 мл/см²/мин при внутрисосудистом давлении 100 мм рт. ст.

Каркас стент-графтовой части состоял из Z-образных проволочных саморасширяющихся нитиноловых стентов, фиксированных к сосудистому протезу снаружи. Радиальные силы при сжатии на 20% (4 мм) от исходного диаметра составили 3,0–3,8 Н, что соответствует показателям проксимальных стентов Endurant IIs (Medtronic Cardiovascular, Santa Rosa, CA).

В переходной зоне между сосудистой и стент-графтовой частями была предусмотрена манжета для облегчения герметизации дистального анастомоза. Система доставки состояла из рукоятки со стержнем, вытягивающейся проволочной петли и шелковой лигатуры 2/0, которая удерживает протез в свернутом состоянии до ее раскрытия (рис. 1). Аналогичную систему доставки имеет стент-графт Cronus (MircoPort, Shanghai, China). Длина сосудистой и стент-графтовой частей протеза составила 30 и 20 мм соответственно.

Рис. 1. Гибридный стент-графт с системой доставки
Fig. 1. The hybrid stent graft with delivery system

Анестезиологическое пособие

Накануне операции животное было осмотрено ветеринарным врачом. За 12 ч до операции животному давали доступ только к воде, лишая корма. За 1 ч до начала вмешательства после подтверждения ветеринарным врачом удовлетворительного состояния была выполнена премедикация (Золетил-100 в дозе 5–7 мг/кг внутримышечно у основания уха). При наступлении целевого уровня седации, который оценивали по снижению уровня рефлексов, для периферического венозного доступа катетеризировали подкожную вену на наружной поверхности уха (Venflon 18–20 G). На этапе индукции проводили ЭКГ-мониторинг и мониторинг сатурации (монитор IntelliVue MP40, Philips, Германия), а также преоксигенацию 100% кислородом через адаптированную для животных лицевую маску. Индукцию анестезии осуществляли внутривенным введением фентанила 0,005% (0,006 мг/кг), пропофола (6 мг/кг) и ардуана (0,1–0,15 мг/кг), после чего выполняли интубацию трахеи через рот методом прямой ларингоскопии клинком Miller № 4 (204 мм), эндотрахеальной трубкой диаметром 8 мм. После интубации трахеи животное переводили на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) через аппарат JulianPlus (Dräger, Германия). Исходные параметры ИВЛ устанавливали с контролем по объему из расчета 6–8 мл/кг и положительным давлением в конце выдоха до 10 см вод. ст., с 50% подачей кислорода. Адекватность ИВЛ оценивали по показаниям капнографа и газоанализатора (i-STAT System), поддерживая состояние

нормокапнии (PaCO_2 36–43 мм рт. ст.). После перевода животного на ИВЛ анестезию поддерживали ингаляцией севофлурана 2–4 об% и болюсным введением фентанила 0,001–0,002 мг/кг каждые 20 мин.

Перед началом оперативного вмешательства пунктировали по Сельдингеру бедренную вену и устанавливали центральный венозный катетер (Certofix® Duo HF V920, B/BRAUN, 9F (13G) для мониторинга центрального венозного давления (ЦВД) и внутривенной инфузии. Для мониторинга прямого артериального давления (АД) и забора артериальной крови для контроля газового и электролитного состава секционно выделяли артерию внутренней поверхности бедра и устанавливали артериальную линию (Arteriofix art.-Kath.-Set, B/BRAUN, 18G/160 мм). Для контроля почасового диуреза был установлен мочевого катетер Фолея 8 Ch/Fr.

Антибактериальная профилактика включала в себя внутривенное введение 2 г цефазолина (1 г – за 30 мин до кожного разреза и 1 г – через 4 ч после начала операции).

На этапе окончания операции после наложения кожных швов прекратили подачу севофлурана в дыхательную смесь. На фоне восстановления самостоятельного дыхания, стабильной гемодинамики, при отсутствии признаков сердечной недостаточности, удовлетворительной оксигенации (оценивали по показателям газового состава артериальной крови: сатурация – не менее 90%, PaO_2 – не менее 70 мм рт. ст., PaCO_2 – 33–45 мм рт. ст.) животное

экстубировали. После экстубации проводили мониторинг гемодинамики (АД, ЦВД), электролитного и газового состава крови, ЭКГ-мониторинг в течение 60 мин, затем животное транспортировали в виварий.

Техника имплантации

Доступ осуществлялся левой переднебоковой торакотомией по 3-му межреберью с резекцией 4-го ребра. После системной гепаринизации (300 Ед/кг) с помощью роликового насоса (3–3,5 л/мин) был сформирован экстракорпоральный шунт для перфузии внутренних органов и спинного мозга в условиях нормотермии через контур искусственного кровообращения – от левой подключичной артерии к дистальной трети нисходящей аорты (рис. 2). Аорта пережата между перешейком нисходящей аорты и 9-й межреберной артерией. Резецирован участок грудной аорты на протяжении 2 см. Далее выполнено позиционирование и раскрытие стент-графта с последующим удалением системы доставки. Поэтапно сформирован дистальный анастомоз между аортой и манжетой гибридного стент-графта, после чего полипропиленовой нитью 4/0 выполнен проксимальный анастомоз между сосудистой частью протеза и перешейком нисходящей грудной аорты по типу «конец-в-конец». После введения протеза поэтапно деканюлированы левая подключичная артерия и нисходящая грудная аорта. Левая плевральная полость дренирована двумя ПВХ трубками.

Рис. 2. Схема экстракорпорального шунтирования через контур искусственного кровообращения
Примечание: 1 – нисходящий отдел грудной аорты, 2 – отводящая канюля, 3 – приводящая канюля. Стрелками указано направление кровотока.
Fig. 2. Scheme of extracorporeal bypass surgery through the cardiopulmonary bypass circuit
Note: 1 – descending thoracic aorta, 2 – outlet cannula, 3 – bringing cannula. The arrows indicate the direction of blood flow.

Послеоперационный период

В послеоперационном периоде животное получало антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота – 100 мг в сутки в один прием). Через 1 мес. после оперативного вмешательства под общей анестезией выполнили контрольную селективную ангиографию грудного отдела аорты с контрастным раствором Йопромид – 180 мл (Ultravist, Bayer Pharma AG, Германия). Подтверждена хорошая проходимость гибридного стент-графта. Животное наблюдали в течение 6 мес. после операции, после чего планоно вывели из эксперимента.

Эвтаназию выполняли введением 100 мл 4% раствора хлорида калия в условиях общей комбинированной ане-

стезии (пропофол – 4–7 мг/кг, фентанил – 0,006–0,008 мг/кг и ингаляции севофлурана – 2–4 об%). Вскрытие проводил ветеринарный врач разрезом по белой линии живота, продолженным на грудную клетку. Имплантат был выделен с тканями аорты на 5 см дистальнее и проксимальнее краев стент-графта. После макроскопической оценки состояния имплантата и окружающих тканей материал фиксировали в стандартном 4% растворе формалина.

Гистологическое исследование

Для гистологического исследования были приготовлены парафиновые срезы толщиной 6 мкм из зон внутренней выстилки сосудистой и стент-графтовой частей, зоны

анастомоза проксимального края сосудистого протеза и нативной аорты, области контакта балок стента и стенки нативной аорты. Материал забирали из указанных зон по 5 фрагментов размером 5×7 мм. Срезы были окрашены гематоксилином и эозином по стандартной методике. Анализ препаратов проводили на микроскопе Axioskop 40. На каждом препарате выполняли измерение толщины неоинтимы. Поскольку в сосудистой части базальная поверхность неоинтимы имела «волнообразную» форму, повторяя рельеф впадин и выступов гофрированного протеза, измеряли толщину по двум алгоритмам: от луминальной поверхности до «впадины» (максимальная толщина, $n = 15$) и от луминальной поверхности до «выступа» (минимальная толщина, $n = 15$). Толщину неоинтимы стент-графтовой части измеряли также в 15 участках.

Результаты измерений анализировали в программе STATA 14.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA). Нормальность распределения непрерывных данных оценивали с использованием теста Шапиро – Уилка. Поскольку распределение отличалось от нормального, непрерывные данные рассчитывали как медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). О достоверности различий судили по критерию суммы рангов

Вилкоксона; различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Мы доказали техническую возможность имплантации устройства (гибридный протез и система доставки), разработанного компанией «Ангиолайн Ресерч», в грудную аорту. Послеоперационный период в течение 6 мес. наблюдения у экспериментального животного протекал без осложнений, в том числе неврологических. Плановое выведение из эксперимента было предпринято для оценки трансформаций протеза при функционировании в ортотопической позиции.

При макроскопическом исследовании протеза было отмечено полное покрытие неоинтимой внутренней поверхности как сосудистой, так и стент-графтовой частей. В сосудистой части гофрированный рельеф сглажен за счет заполнения «впадин» тканями реципиента. Внутренняя поверхность стент-графта полностью покрыта гладким равномерным слоем неоинтимы. Просвет изгиба проходим свободно. Тромботические наложения на внутренней поверхности стент-графта отсутствовали (рис. 3).

Рис. 3. Эксплантированный стент-графт

Примечание: А, Б – внутренняя поверхность гибридного стент-графта в сосудистой части с зоной проксимального анастомоза (1). Б – стент-графтовая часть протеза с переходной зоной (2).

Fig. 3. Explanted stent graft

Note: A, B – the inner surface of the hybrid stent graft in the vascular part with a proximal anastomosis zone (1). B – stent-graft part of the prosthesis with a transition zone.

При анализе гистологических срезов фрагментов стенок было выявлено, что строение неоинтимального слоя сосудистой и стент-графтовой частей гибридного протеза качественно не различается. Луминальная поверхность выстлана равномерно расположенными эндотелиоцитами в один слой. Основу составляют однонаправленно ориентированные соединительнотканые, преимущественно коллагеновые, волокна, в стент-графтовой части расположенные более рыхло.

В структуре ткани присутствуют как фиброцитарные, так и мононуклеарные, предположительно лимфоцитарные клетки (рис. 4А, 4Б). В базальных отделах неоинтимальной ткани в зоне контакта с сосудистой частью графта были обнаружены единичные очаги кальцификации (рис. 4В). В стент-графтовой части устройства в проекциях контакта с балками ячеек стента неоинтима содержала немногочисленные скопления клеток инородного тела и локальные зоны скопления лимфоцитарных клеток

(рис. 4Г). Максимальная толщина неоинтимы сосудистой части протеза составляла 1,9 (1,4; 2,0) мм, минимальная 1,1 (1,0; 1,4) мм. Толщина неоинтимы стент-графтовой

части составляла 0,7 (0,5; 1,1) мм, что статистически значимо ($p = 0,0121$) меньше, чем минимальная толщина сосудистой части (рис. 4Д, 4Е).

Рис. 4. Микроскопическое исследование сосудистой и стент-графтовой частей через 6 мес. после операции

Примечание: А, В, Д – фрагменты неоинтимы сосудистой (мягкой) части стент-графта, Б, Г, Е – неоинтима из каркасной части стент-графта, * – обозначение луминальной поверхности неоинтимы, базальная часть неоинтимы без дополнительного маркера, синяя стрелка – клетки инородного тела, белая стрелка – очаг кальцификации. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 4. Microscopic examinations of the vascular and stent-graft parts six months postoperatively

Note: A, B, D – fragments of the neointima of the vascular part in the stent graft; Б, Г, Е – neointima from the stent-graft part; * – designation of the luminal surface of the neointima, the basal part of the neointima without an additional marker; blue arrow – foreign body cells; white arrow – the focus of calcification. Stained with hematoxylin and eosin.

Обсуждение

Во всем мире гибридная хирургия заболеваний аорты является перспективным и динамично развивающимся направлением [12]. Гибридный подход показал хорошие непосредственные и отдаленные результаты, как клинические (снижение рисков ранних и поздних осложнений), так и экономические (снижение вероятности повторных вмешательств на неоперированных отделах аорты, а также частоты повторных госпитализаций).

Необходимо подчеркнуть, что результаты гибридных операций во многом зависят от конструкции устройства, применяемого для замещения пораженной грудной аорты. В настоящее время получена хорошая доказатель-

ная база в отношении четырех гибридных протезов: E-Vita open Plus (Jotec GmbH, Hechingen, Germany), Thoraflex Hybrid (Vascutek, Inchinnan, Scotland, UK), Cronus (MircoPort, Shanghai, China) и J Graft Open (Japan Lifeline, Tokyo, Japan) [13]. Первые два зарегистрированы в России, экономические причины приводят к тому, что в нашей стране в 2018 г. было выполнено лишь 74, а в 2019 г. – 83 гибридные операции. Очевидно, что данная передовая технология не сможет занять прочные позиции в отечественной клинической практике до тех пор, пока не будет разработан адекватный по цене отечественный протез, не уступающий по характеристикам зарубежным аналогам.

В данной работе представлены первые результаты доклинической апробации одного из разрабатываемых прототипов отечественного гибридного протеза. Анатомо-физиологическая адекватность экспериментальной модели была ранее доказана в многочисленных публикациях, подтверждающих валидность результатов, полученных в экспериментах на свинье и свиной аорте [14–16].

В нашем эксперименте мы продемонстрировали техническую возможность имплантации прототипа гибридного протеза, разработанного компанией «Ангиолайн». Более того, основываясь на полученных результатах, мы считаем, что короткая и простая доставочная система, аналогичная используемой в гибридном протезе Cronus (MircoPort, Shanghai, China), не менее эргономична и эффективна, чем сложные и дорогие доставочные системы E-Vita open Plus (Jotec GmbH, Hechingen, Germany) и Thoraflex Hybrid (Vascutek, Inchinnan, Scotland, UK). Следовательно, такая платформа может быть использована в дальнейших отечественных разработках.

При оценке эффективности и безопасности имплантируемого изделия, контактирующего с кровью, одним из важнейших факторов успеха в отдаленном послеоперационном периоде является биосовместимость, а именно способность протезного материала трансформироваться таким образом, чтобы замаскировать свою «чужеродность».

Следует отметить, что в испытуемом прототипе не были использованы новые или неизвестные материалы: применялись тканые трубчатые протезы из полиэтилентерефталата, легализованные в качестве медицинских изделий, а также нитинол и желатин медицинских марок. Известно, что 95% представленных на рынке сосудистых протезов выполнены из полиэтилентерефталатных волокон [17], хотя некоторые авторы считают, что эти протезы могут вызывать воспалительную реакцию на инородное тело, которая иногда является клинически выраженной [18].

Через 6 мес. после операции мы наблюдали реакцию на инородное тело лишь в виде небольших скоплений клеточных элементов в базальной части неоинтимы, контактирующей с графтовой частью в проекции балок стента, что является нормальной тканевой реакцией [19–21]. В исследуемом устройстве поток крови не контактирует напрямую с материалом стента, но контактирует с шовным материалом, который фиксирует стент к дакроновой трубке. Шовный материал также способен вызывать реакцию на инородное тело [22], которая к 6-му мес., очевидно, затухает.

Макроскопическая оценка и гистологическое исследование гибридного протеза показали, что его внутренняя

стенка была покрыта умеренно выраженной неоинтимой со сформированным на луминальной поверхности эндотелиальным слоем. Обращает на себя внимание тот факт, что в сосудистой части протеза толщина неоинтимы была больше, чем в стент-графтовой части. С одной стороны, это может быть обусловлено видовыми особенностями. Так, пролиферацию неоинтимы у свиней изучали R. Houbballah и соавт. и обнаружили, что этот процесс может быть гораздо более интенсивным, чем у человека вследствие более высокой регенеративной способности [16]. С другой стороны, мы считаем более вероятным то, что гипертрофия неоинтимы на сосудистой части протеза связана с гемодинамическими и клеточными факторами, стимулирующими нивелирование несоответствия диаметров протеза и аорты в зоне анастомоза (18 и 20 мм соответственно).

Желатиновая герметизация протеза показала свою состоятельность: при хирургических манипуляциях и в первые сутки после операции мы не наблюдали кровотечений у экспериментального животного. Таким образом, результаты ортотопической имплантации в полной мере подтверждают данные о низкой проницаемости этих протезов при испытаниях *in vitro*. Несмотря на то, что состав для пропитки не содержал каких-либо антибактериальных, антитромботических или антиагрегантных добавок, признаков инфицирования или тромбозомболических осложнений также не было отмечено.

Ограничения исследования

Основным ограничением является то, что эксперимент был выполнен на здоровой аорте. В этих условиях сложно оценить риски развития осложнений, характерных для расслоения аорты, наиболее значимым из которых является d-SINE – distal stent-graft induced new entry. Как правило, данное осложнение связано с несоответствием механических свойств стент-графта и патологически измененной стенки аорты. Однако данную ситуацию практически невозможно моделировать в животной модели. Этот вопрос может быть изучен с помощью других подходов, использующих методы математического моделирования.

Заключение

В данном эксперименте мы показали техническую возможность и простоту имплантации гибридного протеза, разработанного компанией «Ангиолайн Ресерч». Эффективность герметизирующей пропитки подтверждается отсутствием на интра- и раннем послеоперационном этапах активных признаков кровотечения. Протез продемонстрировал удовлетворительную био- и гемосовместимость.

Литература / References

1. Kouchoukos N.T. One-stage repair of extensive thoracic aortic disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010;140(6):150–153. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.035.
2. Borst H.G., Walterbusch G., Schaps D. Extensive aortic replacement using “elephant trunk” prosthesis. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983;31(1):37–40. DOI: 10.1055/s-2007-1020290.
3. Svensson L.G., Rushing G.D., Valenzuela E.S., Rafael A.E., Batizy L.H., Blackstone E.H. et al. Modifications, classification, and outcomes of elephant-trunk procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 2013;96(2):548–558. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.082.
4. Karck M., Chavan A., Hagl C., Friedrich H., Galanski M., Haverick A. The frozen elephant trunk technique: A new treatment for thoracic aortic aneurysms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;125(6):1550–1553. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)00045-X.
5. Spear R., Haulon S., Ohki T., Tsilimparis N., Kanaoka Y., Milne C.P.E. et al. Editor's choice – subsequent results for arch aneurysm repair with inner branched endografts. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016;51(3):380–385. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.12.002.
6. Nauta F.J.H., Conti M., Marconi S., Kamman A.V., Alaimo G., Morganti S. et al. An experimental investigation of the impact of thoracic endovascular aortic repair on longitudinal strain. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016;50(5):955–961. DOI: 10.1093/ejcts/ezw180.
7. Saw L.J., Lim-Cooke M.S., Woodward B., Othman A., Harky A. The surgical management of acute type A aortic dissection: Current options and future trends. *Journal of Cardiac Surgery.* 2020;35(9):2286–2296. DOI: 10.1111/jocs.14733.

8. Шаданов А.А., Сирота Д.А., Берген Т.А., Ляшенко М.М., Чернявский А.М. Анатомическая вариабельность строения дуги и грудного отдела аорты и ее влияние на патологические состояния аорты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):72–82. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-4-72-82.
9. Di Bartolomeo R., Murana G., Di Marco L., Pantaleo A., Alfonsi J., Leone A. et al. Frozen versus conventional elephant trunk technique: application in clinical practice. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017;51(1):i20–i28. DOI: 10.1093/ejcts/ezw335.
10. Haulon S., Kratzberg J.A., Wilger K.D. United States patent application 20190365523 A1. Branched frozen elephant trunk device and method. Publ. 05.12.2019.
11. Palermo T.J., Lee P.-H., Jen J. United States patent application 20200253711 A1. Vascular and aortic grafts and deployment tool. Publ. 13.08.2020.
12. Shrestha M., Kaufeld T., Beckmann E., Fleissner F., Umminger J., Alhadi F.A. et al. Total aortic arch replacement with a novel 4-branched frozen elephant trunk technique: Technical aspects and current outcomes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016;152(1):148–159e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.02.077.
13. Ma W.G., Zheng J., Sun L.Z., Elefteriades J.A. Open stented grafts for frozen elephant trunk technique: Technical aspects and current outcomes. *AORTA (Stamford)*. 2015;3(4):122–135. DOI: 10.12945/j.aorta.2015.14.062.
14. Qing K.-X., Chan Y.C., Lau S.F., Yiu W.-K., Ting A.C.W., Cheng S.W.K. Ex-vivo haemodynamic models for the study of Stanford type B aortic dissection in isolated porcine aorta. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012;44(4):399–405. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.06.004.
15. Lelovas P.P., Kostomitsopoulos N.G., Xanthos T.T. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2014;53(5):432–438.
16. Houbballah R., Robaldo A., Albadawi H., Titus J., LaMuraglia G.M. A novel model of accelerated intimal hyperplasia in the pig iliac artery. *Int. J. Exp. Pathol.* 2011;92(6):422–427. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2011.00790.x.
17. Islam M.S. Relationship between textile irregularities and pre-mature rupture of polyester vascular graft knitted fabric: Master thesis. 2017:136. <https://mspace.lib.umanitoba.ca/handle/1993/32852>.
18. Voûte M.T., Concalves F.M.B., van de Luitgaarden K.M., Nullent C.G., Hoeks S.E., Stolk R.J. et al. Stent graft composition plays a material role in the postimplantation syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2012;56(6):1503–1509. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.06.072.
19. Shin C.K., Rodino W., Kirwin J.D., Ramirez J.A., Wisselink W., Papiernik G. et al. Histology and electron microscopy of explanted bifurcated endovascular aortic grafts: Evidence of early incorporation and healing. *J. Endovasc. Ther.* 1999;6(3):246–250. DOI: 10.1177/152660289900600306.
20. Siegenthaler M.P., Celik R., Haberton J., Bajona P., Goebel H., Brehm K. et al. Thoracic endovascular stent grafting inhibits aortic growth: an experimental study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008;34(1):17–24. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.03.045.
21. Formichi M., Marois Y., Roby P., Marinov G., Stroman P., King M.W. et al. Endovascular repair of thoracic aortic aneurysm in dogs: evaluation of a nitinol-polyester self-expanding stent-graft. *J. Endovasc. Ther.* 2000;7(1):47–67. DOI: 10.1177/152660280000700108.
22. Klopfeisch R., Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2017;105(3):927–940. DOI: 10.1002/jbm.a.35958.

Информация о вкладе авторов

Шаданов А.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение эксперимента, послеоперационное наблюдение, анализ данных и интерпретация полученных результатов, сопоставление их с данными мировой медицинской литературы, статистическая обработка полученных данных.

Ляшенко М.М. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение эксперимента, послеоперационное наблюдение, анализ и интерпретация полученных результатов, сопоставление их с данными мировой медицинской литературы.

Журавлева И.Ю. – анализ данных и интерпретация полученных результатов, сопоставление их с данными мировой медицинской литературы, утверждение окончательной версии статьи.

Требушат Д.В. – разработка и изготовление гибридного стент-графта, стендовые испытания гибридного стент-графта, описание физико-технических характеристик стент-графта в статье.

Козырь К.В. – разработка и изготовление гибридного стент-графта, стендовые испытания гибридного стент-графта, описание физико-технических характеристик стент-графта в статье.

Васильева М.Б. – подготовка и микроскопическое исследование гистологических срезов, описание полученных результатов в статье.

Зыков И.С. – проведение эксперимента, описание анестезиологического пособия в статье.

Жульков М.О. – проведение эксперимента, анализ полученных данных.

Сирота Д.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение эксперимента, анализ данных и интерпретация полученных результатов, редактирование статьи.

Чернявский А.М. – разработка концепции и дизайна статьи, экспертиза корректности отображения материала в статье, утверждение окончательной версии статьи.

Information on author contributions

Shadanov A.A. – development of study concept and design, performance of the experiment, postoperative observation, data analysis, interpretation of obtained results, comparison of the results with data reported in the world medical literature, and statistical processing of obtained data.

Lyashenko M.M. – performance of the experiment, postoperative observation, data analysis, interpretation of obtained results, and comparison of the results with data reported in the world medical literature.

Zhuravleva I.Y. – data analysis, interpretation of obtained results, comparison of the results with data reported in the world medical literature, and approval of the final version of the article.

Trebushat D.V. – development and production of the hybrid stent graft, bench tests of the hybrid stent graft, and description of the physical and technical characteristics of the stent graft in the article.

Kozyr K.V. – development and production of the hybrid stent graft, bench tests of the hybrid stent graft, and description of the physical and technical characteristics of the stent graft in the article.

Vasilyeva M.B. – preparation and microscopic examination of histological sections and description of the obtained results in the article.

Zykov I.S. – performance of the experiment and description of the anesthesia care in the article.

Zhulkov M.O. – performance of the experiment and analysis of obtained data.

Sirota D.A. – development of study concept and design, performance of the experiment, data analysis, interpretation of the results, and editing the article.

Chernyavskiy A.M. – development of study concept and design, verification of the accurate presentation of material in the article, and approval of the final version of the article for publication.

Сведения об авторах

Шаданов Алдар Андреевич, аспирант, центр хирургии аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1176-8125.

E-mail: shadanovaldar@mai.ru.

Information about the authors

Aldar A. Shadanov, Postgraduate Student, Aortic and Coronary Artery Surgery Center, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-1176-8125.

E-mail: shadanovaldar@mai.ru.

Ляшенко Максим Михайлович, заведующий отделением аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8675-8303.

E-mail: 79232361320@yandex.ru.

Журавлева Ирина Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией биопротезирования, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1935-4170.

E-mail: juravl_irina@mail.ru.

Требушат Дмитрий Владимирович, руководитель отдела разработки, ООО «Ангиолайн Ресерч». ORCID 0000-0001-8397-9178.

E-mail: d.trebushat@angioline.ru.

Козырь Константин Игоревич, инженер-разработчик, ООО «Ангиолайн Ресерч». ORCID 0000-0002-7470-2158.

E-mail: k.kozyr@angioline.ru.

Васильева Мария Борисовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной хирургии и морфологии, центр новых технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8393-8210.

E-mail: m.vasilyeva@meshalkin.ru.

Зыков Илья Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6253-9026.

E-mail: i.zykov@meshalkin.ru.

Жульков Максим Олегович, аспирант, центр хирургии аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7976-596X.

E-mail: zhulkov_m@meshalkin.ru.

Сирота Дмитрий Андреевич, канд. мед. наук, и.о. руководителя центра хирургии аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2192-4072.

E-mail: d_sirota@meshalkin.ru.

Чернявский Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9818-8678.

E-mail: amchern@mail.ru.

Шаданов Алдар Андреевич, e-mail: shadanovaldar@mai.ru.

Maksim M. Lyashenko, Head of the Department of Aorta and Coronary Arteries, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-8675-8303.

E-mail: 79232361320@yandex.ru.

Irina Y. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Bioprosthetics Laboratory, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-1935-4170.

E-mail: juravl_irina@mail.ru.

Dmitriy V. Trebushat, Head of the Research and Development Department, Angioline Research LLC. ORCID 0000-0001-8397-9178.

E-mail: d.trebushat@angioline.ru.

Konstantin K. Kozyr, Software Engineer, Angioline Research LLC. ORCID 0000-0002-7470-2158.

E-mail: k.kozyr@angioline.ru.

Maria B. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Center for New Technologies, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-8393-8210.

E-mail: m.vasilyeva@meshalkin.ru.

Ilya S. Zykov, Anesthesiologist-Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, X-Ray Operating Room, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-6253-9026.

E-mail: i.zykov@meshalkin.ru.

Maksim O. Zhulkov, Postgraduate Student, Aortic and Coronary Artery Surgery Center, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-7976-596X.

E-mail: zhulkov_m@meshalkin.ru.

Dmitriy A. Sirota, Cand. Sci. (Med.), Acting Head of the Center for Aortic and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-2192-4072.

E-mail: d_sirota@meshalkin.ru.

Alexander M. Chernyavskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-9818-8678.

E-mail: amchern@mail.ru.

Aldar A. Shadanov, e-mail: shadanovaldar@mai.ru.

Received January 20, 2021

Поступила 20.01.2021