

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ БИОПРОТЕЗОВ АРТЕРИЙ С РАЗЛИЧНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИЕЙ

БАРБАРАШ Л.С., БУРКОВ Н.Н., КУДРЯВЦЕВА Ю.А.,  
АНУФРИЕВ А.И., ЖУРАВЛЕВА И.Ю.\*

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия  
\* ЗАО «НеоКор», Кемерово, Россия

*Цель настоящего исследования — сравнение результатов отдаленной проходимости биопротезов артерий «КемАнгиопротез» в инфраингвинальной позиции с различной антитромботической модификацией. Проведен анализ результатов у 133 пациентов, которые были разделены на 2 группы: в I группе (n=91) имплантировались биопротезы с антитромботической модификацией нефракционированным гепарином, во II группе (n=42) — с обработкой низкомолекулярным гепарином «Клексан». Пациентам обеих групп проводился комплексный анализ системы гемостаза, липидного спектра плазмы крови, а также дуплексное сканирование протеза. Тромбоз протеза в I группе наблюдался у 39 (42,9%) пациентов, во II группе у 6 (13,6%). Помимо этого, у 14 (15,4%) пациентов I группы был выявлен рестеноз зон анастомозов, во II группе данное осложнение имело у 3 (7,3%) больных.*

*Результаты проведенного анализа продемонстрировали лучшую отдаленную проходимость биопротезов с антитромботической модификацией низкомолекулярным гепарином «Клексан». Динамическое наблюдение пациентов позволило проводить своевременную коррекцию медикаментозной терапии, а также на ранних этапах выявлять рестеноз анастомозов с последующей эндоваскулярной коррекцией.*

**Ключевые слова:** биопротез артерий, тромбоз, рестеноз.

### ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом в России увеличивается количество реконструктивных операций на артериях нижних конечностей с использованием различных сосудистых протезов [1]. Наиболее частым осложнением реконструкции артериального русла является тромбоз — к пяти годам после операции данное осложнение отмечается у 45% пациентов [2, 3].

Технология производства биологических протезов артерий включает антитромботическую модификацию нефракционированным гепарином [4–6]. В то же время, экспериментальные исследования продемонстрировали перспективность использования низкомолекулярного гепарина — эноксапарина натрия (Сlexane, «Aventis») [4, 7–9].

Настоящая работа представляет собой оценку первого клинического опыта применения биопротезов «КемАнгиопротез», модифицированных «Клексаном» (ЗАО «НеоКор», Россия), в сравнительном аспекте с протезами той же модели, обработанными рутинно — нефракционированным гепарином.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2006г. до 2010 г. в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН была выполнена 141 реконструкция инфраингвинальных артерий с применением биопротезов «КемАнгиопротез» (ЗАО «НеоКор», Россия). У 8 пациентов оперативное вмешательство проведено на обеих конечностях.

В госпитальном периоде летальных исходов не было. Из-под наблюдения выбыло 8 больных. У остальных пациентов осуществлялось диспансерное наблюдение с интервалом обследования 3–6 мес. Они были разделены на две группы: I группе (2006–2008 гг.) имплантировали протезы, модифицированные нефракционированным гепарином — 91 пациент, II группа — 42 пациента (2008–2010 гг.), которым имплантировали биопротезы, модифицированные низкомолекулярным гепарином «Клексан». Характеристика оперированных пациентов представлена в таблице 1.

Очевидно, что группы сопоставимы по большинству критериев ( $p>0,05$ ). Однако следует отметить, что у пациентов II группы чаще наблюдалось мультифокальное атеросклеротическое поражение артерий. Так, у пациентов II группы достоверно ( $p<0,05$ ) чаще отмечалась церебро-васкулярная болезнь (ЦВБ), большее количество этих больных ранее были оперированы на путях «притока», чаще выполнялось аорто-коронарное шунтирование. Средний срок наблюдения в I группе составил  $37,6\pm 1,3$  месяца, во II группе —  $20,9\pm 1,1$  мес.

Помимо общеклинических методов исследования, у всех больных при каждом посещении исследовалась функция биопротеза и состояние зон анастомозов методом дуплексного сканирования. При выявлении стеноза анастомоза для подтверждения диагноза выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием и/или ангиография. С помощью методов лабораторной диагностики

ХАРАКТЕРИСТИКА ОПЕРИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ			
Показатель	I (n=91)	II (n=42)	p
Мужчины	80/87,9%	37/88%	0,830
Женщины	11/12,1%	4/12%	0,817
Возраст, лет			
Причины облитераций артерий			
Атеросклероз	89/97,8%	40/95,2%	0,913
Облитерирующий тромбангиит	1/1,1%	1/2,4%	0,962
Тромбированная аневризма	1/1,1%	1/2,4%	0,962
Сопутствующие заболевания			
ИБС	66/72,5%	30/71,4%	0,810
ЦВБ	39/42,8%	24/57,1%	<b>0,038</b>
Артериальная гипертония	88/96,7	40/95,2	0,844
Сахарный диабет	11/12,1%	4/9,5%	0,154
Ранее перенесенные операции на других бассейнах			
АКШ	24/26,4%	17/40,5%	<b>0,043</b>
ЧКВ	12/13,2%	6/14,3%	0,176
КЭЭ	13/14,3%	7/16,7%	0,147
Стентирование сонных артерий	1/1,1%	1/2,4%	0,962
Протезирование БЦС	1/1,1%	0	0,570
Ранее перенесенные операции на реваскуляризуемой конечности			
На путях «притока»	14/15,4%	11/26,2%	<b>0,049</b>
Степень ишемии конечности			
Хроническая II б ст.	44/48,3%	26/61,9%	0,157
Хроническая III ст.	25/27,5%	11/26,2%	0,193
Хроническая IV ст.	18/19,8%	5/11,9%	0,146
Состояние путей «оттока» на голени по Rutherford.			
Хорошие	45/49,5%	22/52,4%	0,274
Удовлетворительные	39/42,8%	17/40,5%	0,189
Плохие	7/7,7%	3/7,1%	0,181
Средний балл «оттока»	4,5±1,3	4,3 ± 1,5	0,253
Состояние путей «притока»			
Хорошие	73/80,2%	32/76,2%	0,186
Удовлетворительные (умеренные стенозы подвздошных артерий)	18/19,8%	10/23,8%	0,169

исследовались агрегация тромбоцитов (концентрация АДФ – 2,5 мкг/мл), растворимые фибриномерные комплексы (РФМК), фибриноген (ФГ), липидный спектр плазмы крови. При оценке состояния дистального русла использовался алгоритм, представленный в Российском консенсусе «Рекомендуемые стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей», 2005 г.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета Statistica 6.0. Рассчитывались значение средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (σ). Достоверность различий определялась с помощью критерия Манна-Уитни. Значимость критерия принималась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ позволил выявить достоверно лучшие отдаленные результаты применения

биопротезов «КемАнгиопротез», обработанных «Клексаном».

Тромбозы биопротезов были выявлены в различные сроки после операции у 39 (42,9%) пациентов I группы и у 6 (13,6%) пациентов II группы (Табл. 2). В I группе ранние тромбозы (до 3 мес.) диагностированы у 9 (9,9%), в отсроченном периоде (до 18 мес.) – у 19 (20,9%), в позднем послеоперационном периоде – у 11 (12,1%) пациентов. В группе больных, которым имплантировались биопротезы, модифицированные «Клексаном», картина была несколько иной: в раннем периоде тромбозы наблюдались у 3 (6,8%), в отсроченном – также у 3 (6,8%) пациентов. У двух из них тромбоз протеза произошел через шесть месяцев после операции и у одного – через 12 мес.; в сроки более 18 мес. тромбозов в этой группе не выявлено. Важно отметить, что у II группы пациентов тромбозы локализовались исключительно в зоне анастомозов «биопротез-артерия». Непосредственно сам биопротез оставался проходимым, включая зоны анастомозов «биопротез-биопротез».

Исходами тромбозов, развившихся в отдаленном и позднем периодах в I группе, явились: сохранение конечности с ишемией 2Б-3ст – у 4, ампутация нижней конечности – у 3, реконструктивные опера-

Количество тромбозов у пациентов обеих групп		
Период	Кол-во пациентов / %	
	I группа	II группа
Ранний (до 3 месяцев)	9/9,9%	3/6,8%
Отсроченный (от 3 до 18 месяцев)	19/20,9%	3/6,8%
Поздний (свыше 18 месяцев)	11/12,1%	
Всего	39/42,9%	6/13,6%
Исход тромбозов, возникших в отдаленном и позднем периодах		
Исход тромбозов	I гр. (n=30)	II гр. (n=3)
сохранение конечности с ишемией 2Б-3ст	4	–
ампутация	3	1
Реконструктивные операции	23	2
Артериальные реконструкции при тромбозе		
Вид реконструкции	n=23	n=2
Реконструкция в зоне анастомозов	10	–
На путях «притока»	4	1
На путях «оттока»	7	–
Репротезирование	2	–
Репротезирование + на путях притока	–	1
Виды хирургических вмешательств при стенозе анастомозов		
Вид вмешательства	I гр. n=14/15,4%	II гр. n=3/7,3%
Эндovasкулярные вмешательства	4	3
Реконструкция проксимального анастомоза заплатой из ксеноперикарда, дистального анастомоза вставкой биопротеза.	1	–
Операция на путях «оттока»	5	–
Операция на путях «притока»	4	–

ции – у 23 пациентов. Следует отметить, что в сроки от 1 суток до 20 месяцев (в среднем через 7,5 месяцев) после реконструктивных операций у 10 (40%) пациентов произошел ретромбоз. Исходами данного осложнения явились: ампутация – у 2 пациентов, репротезирование – у 4, и еще у 4 больных – сохранение конечности с ишемией 2Б-3ст.

Во II группе из трех пациентов с отдаленным тромбозом успешные реконструктивные операции были выполнены у двоих, одному больному произведена ампутация конечности (операция проведена в другой клинике, причина тромбоза неизвестна).

Помимо тромбозов, у 14 (15,4%) пациентов I группы наблюдались стенозы в зоне анастомозов, из них у 7 (7,7%) изменения были диагностированы в отсроченном периоде, у 7 (7,7%) – в позднем периоде. У пациентов II группы стеноз выявлен у 3 (7,3%) больных в отсроченном периоде. В таблице 2 представлены виды хирургических вмешательств при стенозах анастомозов.

Известно, что низкомолекулярные гепарины в меньшей степени активируют тромбоциты, в отличие от нефракционированного [16]. В иммобилизованном виде гепарины сохраняют свою активность лишь в первые часы после имплантации протеза в кровеносное русло. Затем на поверхности протеза адсорбируются белки плазмы крови, которые впоследствии формируют псевдоинтиму протеза. Таким образом, дальнейшая «судьба» протеза во многом зависит от динамики формирования слоя протеинов на люминальной поверхности [12, 14]. В эксперименте было показано, что модификация биоматериала «Клексаном» более эффективно препятствует активации тромбоцитов в первые минуты контакта с кровью, по сравнению с нефракционированным гепарином. В дальнейшем данный эффект поддерживается преимущественной сорбцией альбумина и формированием ровного слоя адсорбированных белков крови на поверхности биопротеза [9, 10], что способствует формированию более ровного и тонкого слоя неоинтимы, профилируя ее гиперплазию и развитие рестеноза.

Основной причиной тромбоза биопротезов в отсроченном периоде является рестеноз, вызванный гиперплазией неоинтимы в зоне анастомозов [5]. Учитывая высокую турбулентность потока крови в зоне анастомозов, рельеф внутренней поверхности биопротезов играет большую роль. Чем грубее и неоднороднее рельеф, тем выше его избирательная сорбционная активность в отношении фибриногена и высокомолекулярных иммуноглобулинов, провоцирующих тромбообразование. Люминальная поверхность ксеноартерий, модифицированных различными гепаринами, имеет выраженные визуальные различия. Нефракционированный гепарин

формирует линейные упорядоченные структуры, похожие на длинные тяжи, а низкомолекулярный «Клексан» – более ровный «ячеистый» рельеф (Рис. 1). Низкомолекулярный гепарин «Клексан» обеспечивает более выраженный эффект сглаживания – поверхность биоматериала значительно ровнее и однороднее.

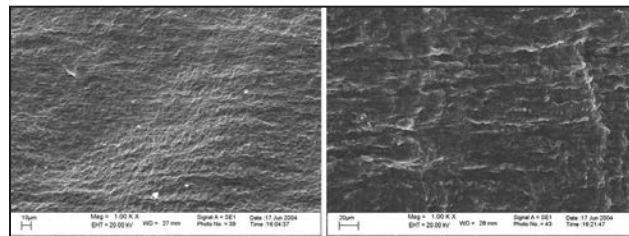


Рис 1. Внутренняя поверхность биопротеза, консервированного диэпоксидом и дополнительно обработанного: «Клексаном» (А), нефракционированным гепарином (Б).

Известно, что улучшение клинических результатов протезирования элементов сердечно-сосудистой системы связано с двумя группами факторов: факторами имплантата и факторами реципиента. Первая группа объединяет характеристики самого протеза, вторая – широкую совокупность показателей, связанных с организмом пациента (от генетических до экологических) и способных влиять на развитие тех или иных осложнений. Исходя из этого, снижение риска тромбозов и рестенозов во II группе может быть частично объяснено доказанным ранее в эксперименте улучшением гемосовместимых свойств биопротезов после обработки «Клексаном» [2, 9]. Помимо факторов имплантата, была проведена сравнительная оценка некоторых метаболических факторов реципиента, а также подходов к наблюдению и лечению пациентов обеих групп.

Ранее было показано, что в отдаленном и позднем периодах метаболическими предикторами рестенозов и тромбозов «КемАнгиопротезов» являются повышенные показатели холестерина, индекса атерогенности (ИА), РФМК, скорости и максимума агрегации тромбоцитов [1]. В настоящей работе достоверные различия ( $p=0,003$ ) между группами были выявлены только в скорости агрегации тромбоцитов: у пациентов II группы данный показатель был ниже на 21,5%. Уровень остальных метаболитов демонстрировал лишь небольшую тенденцию к снижению во II группе, достоверно не отличаясь от I группы (Табл. 3).

При этом нужно отметить, что всем пациентам обеих групп при каждом контрольном обследовании с интервалом в 3–6 месяцев проводилась коррекция медикаментозной терапии, основанная на данных лабораторных исследований. При аспирирезистентности или недостаточной эффективности аспирина (по агрегатограмме), назначался клопидогрель – 75 мг в сутки. Данный подход оказался эффективным лишь

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ			
Показатель	I группа	II группа	p-уровень
Индекс атерогенности	3,84±1,23	3,32±1,32	0,084
Холестерин, моль/л	5,42±1,03	4,93±1,31	0,135
Фибриноген, г/л	4,19±0,86	3,97±1,06	0,101
РФМК, мг/100 мл	8,3±4,8	7,22±2,27	0,078
Скорость агрегации тромбоцитов, %/мин	54,35±14,61	42,72 ± 13,89	<b>0,003</b>
Максимум агрегации тромбоцитов, %	48,06±19,24	41,16±17,14	0,155

Таблица 3

в отношении показателей агрегации тромбоцитов у больных II группы. Можно было бы объяснить это большей приверженностью пациентов этой группы к лечению, тем более что значительная их часть, перенесшая АКШ, находилась также на диспансерном наблюдении и лечении у кардиологов. Необходимо подчеркнуть, что при каждом посещении больным обеих групп проводилась коррекция терапии, направленной на нормализацию показателей липидного спектра. Несмотря на это, достичь целевых уровней холестерина и ИА не удалось у большинства пациентов как I, так и II групп. Исходя из рекомендаций Европейского общества кардиологов (2007 г.), целевой уровень общего холестерина для больных с ишемической болезнью сердца и клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний должен составлять менее 4,5 ммоль/л, а индекс атерогенности не должен превышать 3,0 [3].

Необходимо подчеркнуть, что диспансеризация больных с биопротезами артерий началась в 2008 г. Основная масса неблагоприятных событий в I группе произошла до того, как пациенты начали регулярно проходить контрольные обследования. Во II группе всех пациентов брали на диспансерный контроль сразу же после операции. Такой подход позволяет повысить эффективность и проводить своевременную коррекцию медикаментозной терапии. Кроме того, ранняя диагностика стенозов зоны анастомоза позволяет более широко использовать эндоваскулярные вмешательства; так, все реконструкции при стенозах анастомозов во II группе были эндоваскулярными. Это, в свою очередь, повышает эффективность комплексной профилактики тромбозов биопротезов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа показали лучшую отдаленную проходимость биопротезов артерий «КемАнгиопротез» с дополнительной антитромботической обработкой низкомолекулярным гепарином «Клексан». Новая технология позволила в три раза снизить количество тромбозов в отсроченном послеоперационном периоде.

Динамическое наблюдение больных после инфрангинального шунтирования биопротезами

«КемАнгиопротез», направленное на коррекцию медикаментозной терапии и своевременные эндоваскулярные вмешательства, способствует снижению чистоты тромбозов биопротезов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Покровский, А.В.** Состояние сосудистой хирургии в России в 2006 году. А.В. Покровский. Российское Общество ангиологов и сосудистых хирургов. 2007; 16.
2. **В.А.Сафонов, А.Ф.Ганичев, И.Н.Ким** и др. Опыт применения сосудистых биопротезов «КемАнгиопротез» в реконструктивной хирургии магистральных артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2009; 15: 2: 103–106.
3. **Л.С. Барбараш, С.В. Иванов, И.Ю. Журавлева**, и др. 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфрангинальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 12: 3: 91–97.
4. **И.Ю. Журавлева, Ю.А. Кудрявцева, С.В. Иванов** и др. Пути и перспективы совершенствования инфрангинальных артериальных биопротезов. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2005; 1: 78–83.
5. **Jeffrey F.W. Keuren, Simone J.H. Wielders**, et al. Covalently-bound heparin makes collagen thromboresistant. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 24: 613–617.
6. **L.E. Voerboom, G.N. Olinger, B.J. Karas**, et al. Heparinization of biological vascular graft reduces fibrin deposition. *Int. J. Artif. Organs.* 1993; 16: 5: 263–267.
7. **Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Борисов В.В., Барбараш Л.С.** Сравнительный анализ применения различных гепаринов для антитромботической модификации биоматериала. Медицина в Кузбассе. 2010; 3: 17–22.
8. **В.Н.Гончаренко, С.В. Сапелкин, М.И.Тимова** и др. Профилактика тромботических осложнений в реконструктивной хирургии с использованием низкомолекулярных гепаринов. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2008; 3: 2: 102–105.
9. **R. Koppensteiner, S. Spring, B.R. Amann-Vesti**, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty: a randomized controlled trial. *J. Vasc. Surg.* 2006; 44: 6: 1247–1253.
10. **J. Hirsh, T.E. Warkentin, S.G. Shaughnessy**, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001; 119: 64–94.
11. **Brash J.L.** Studies of protein adsorption relevant to blood compatible materials. In: Missirlis Y.F, Lemm W, editors. *Modern aspects of protein adsorption on biomaterials.* The Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 1991; 38–47.
12. **Ebert C.D.** The anticoagulant activity of derivatized and immobilized heparins. *C.D.Ebert, E.S.Lee, S.W.Kim. Adv. Chem. Series.* 1982; 199: 161–176.
13. **Кудрявцева Ю.А., Веремеев А.В., Хрячкова О.Н., Барбараш Л.С.** Влияние различных гепаринов на динамику адсорбции белков крови на поверхности биоматериала. Сибирский медицинский журнал. 2009; 24: 1: 83–84.
14. **И.Ю. Журавлева, Ю.А. Кудрявцева, В.В. Борисов, Л.С. Барбараш.** Сравнительный анализ применения различных гепаринов для антитромботической модификации биоматериала. Медицина в Кузбассе. 2010; 3: 17–22.
15. **Кузнецов М.Р., Комов К.В., Тепляков С.А., Косых И.В., Тудумов Б.В.** Современное состояние проблемы реокклюзии после реконструктивных вмешательств на артериях таза и нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом. Ангиология и сосудистая хирургия. 2009; 15: 4: 145–151.

16. Барбараш Л.С., Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А., Сизова И.Н., Журавлева И.Ю. Метаболические и хирургические предикторы рестенозов и тромбозов биопротезов в инфраингвинальной позиции. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17: 1: 29–34.
17. Клинические рекомендации европейского общества кардиологов. М.: 2008; 14: 186.

---

---

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF ARTERIAL BIOPROSTHESES  
WITH VARIOUS ANTITHROMBOTIC MODIFICATION

Barbarash L.S., Burkov N.N., Kudryavtseva Yu. A.,  
Anufriev A.I., Zhuravleva I.Yu.

*Scientific Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases  
under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia*

*The present study was aimed at comparing the results of remote patency of arterial bioprostheses «KemAngioprosthesis» in infrainguinal position with various antithrombotic modification. We analyzed the outcomes in a total of 133 patients who were subdivided into two groups: Group I (n=91) underwent implantation of bioprostheses with antithrombotic modification by non-fractionated heparin, and Group II (n=42) received prostheses treated with low-molecular-weight heparin «Clexane». Patients of the both groups underwent comprehensive analysis of the haemostatic system, blood plasma lipid spectrum, as well as duplex scanning of the prosthesis. 39 (42.9%) Group I patients and 6 (13.6%)*

*Group II patients were found to have developed thromboses. Besides, 14 (15.4%) Group I patients were diagnosed as having restenosis of the anastomosis site, with this complication observed in 3 (7.3%) Group II patients. The results of the analysis demonstrated better remote patency of bioprostheses with antithrombotic modification by low-molecular-weight heparin «Clexane». Dynamic follow up of the patients made it possible to carry out timely correction of medicamentous therapy, as well as at early stages to reveal restenosis of anastomoses followed by endovascular correction.*

**Key words:** arterial bioprosthesis, thrombosis, restenosis.

---

Адрес для корреспонденции:

Барбараш Л.С.  
Сосновый бульвар, 6,  
650002, Кемерово, Россия  
Тел/факс (384-2) 64-33-08

---

Correspondence to:

Barharash L.S.  
Sosnovyi boulevard, 6,  
650002, Kemerovo, Russia  
tel.: (384-2) 64-33-08