

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391331** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.02.28

(51) Int. Cl. *A61F 2/06* (2013.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.05.30

(54) **БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОТЕЗ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА БИФУРКАЦИОННОГО ТИПА И СПОСОБ ЕГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

(96) **2023/ЕА/0027 (ВУ) 2023.05.30**

(74) Представитель:

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**ПОПЕЛЬ ГЕННАДИЙ
АДОЛЬФОВИЧ (ВУ)**

Попель Г.А. (ВУ)

(57) Изобретение относится к области медицины и может быть использовано в сердечно-сосудистой хирургии для протезирования (шунтирования) патологически измененных, а также для восстановления поврежденных участков кровеносных сосудов. Сущность изобретения заключается в создании изделия и способе его изготовления из биологического материала - бычьего ксеноперикарда, обработанного консервантами из класса эпоксисоединений на основе 5% раствора диглицидилового эфира этиленгликоля. В соответствии с изобретением биологический протез кровеносного сосуда бифуркационного типа состоит из трех сшитых частей (стволовой и двух одинаковых по длине и диаметру ответвлений) в виде трубчатых составляющих. Для изготовления трубчатых частей биологического протеза кровеносного сосуда из полотен имеющегося ксеноперикарда выполняют раскрой заготовок в форме трех прямоугольников 1, 2 и 3 с припуском по продольным краям от 2 до 2,5 мм на зону шва. Размер необходимого сосудистого протеза (диаметр и длина) рассчитывается путем проведения измерений по полученным данным предварительно выполненного компьютерно-томографического исследования сосудистого бассейна в предполагаемой зоне реконструкции. Расчет ширины заготовок осуществляется по формуле: $b=1+2(2,5)\times 2$. Выкроенные прямоугольные пластины из ксеноперикарда 1, 2 и 3 сшивают в продольном направлении непрерывным двойным швом 4 с использованием монофиламентной неадсорбирующей нити 5/0 из полипропилена с двумя атравматическими иглами на ее концах, формируя таким образом трубчатые части будущего протеза, в которой гладкая сторона 5 ксеноперикарда ориентирована внутрь. Через каждые 10 мм шва завязывают узлы 6 в количестве 5. Затем, сложив в продольном направлении трубчатые ответвления 7 и 8 вместе, делают в них боковые продольные разрезы 9, 10 напротив друг к другу и соединяют между собой по типу "бок в бок" под углом α от 0 до 35°. В последующем соединенные трубчатые ответвления 7 и 8 сшивают симметрично с трубчатой стволочной частью 11 вместе по типу "конец в конец" с использованием монофиламентной неадсорбирующей нити 5/0 из полипропилена с двумя атравматическими иглами на ее концах, формируя таким образом биологический протез кровеносного сосуда бифуркационного типа 12.

A1

202391331

202391331

A1

Биологический протез кровеносного сосуда бифуркационного типа и способ его изготовления

Изобретение относится к области медицины, а именно к сосудистой хирургии, и может быть использовано в клинической практике: при хирургическом лечении пациентов с окклюзионно-стенотическими, дегенеративными, аневризматическими заболеваниями магистральных артерий; для восстановления поврежденных или резецированных участков магистральных кровеносных сосудов при первичных и местно-распространенных злокачественных новообразованиях, прорастающих магистральные артерии и вены; при повторных реконструктивных вмешательствах в случае инфицирования синтетического сосудистого протеза.

Во всех вышеперечисленных случаях клинического применения основными условиями для успешного использования биологического протеза бифуркационного типа являются его герметичность, биосовместимость, атромбогенность, иммунологическая инертность, прочность, резистентность к инфекции, которые находят подтверждение в сохранении физико-механических свойств протеза при его имплантации в организм пациента.

Заболевания сердечно-сосудистой системы на протяжении последних десятилетий являются одной из главных причин преждевременной смертности и высокой инвалидизации населения в развитых и развивающихся странах мира. Основной и наиболее распространенной причиной сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз. По данным популяционных исследований, заболевания аорты и периферических артерий являются распространенными и встречаются, в зависимости от возрастной группы, примерно у 1-7 % населения. Из-за естественного старения населения, увеличения продолжительности жизни, растущей распространенности сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний число пациентов, нуждающихся в реконструктивных операциях на магистральных сосудах с применением протезов кровеносных сосудов, неуклонно растет как в европейских странах, так и в Республике Беларусь и, как ожидается, превысит в ближайшее время 2,0 миллиона [1]. С увеличением количества реконструктивно-восстановительных вмешательств на магистральных сосудах возрастает потребность в доступных и качественных протезах кровеносных сосудов. Протезы кровеносных сосудов представляют собой имплантируемые устройства, которые должны функционировать в организме человека на протяжении всей его жизни, находясь в непосредственном постоянном контакте с кровью и окружающими тканями.

История развития сосудистой хирургии и ее прогресс неразрывно связаны с созданием новых и совершенствованием существующих протезов кровеносных сосудов. В реконструктивной сосудистой хирургии для замены пораженных сегментов магистральных артерий в настоящее время в основном применяются протезы кровеносных сосудов, изготовленные из синтетических материалов, которые за последние 70 лет претерпели определенные эволюционные усовершенствования. В клинической практике широко применяются протезы кровеносных сосудов большого диаметра (> 6 мм), изготовленные из полиэтилентерефталата (ПЭТ) и вспененного политетрафторэтилена (ПТФЕ). Несмотря на относительно долгосрочные результаты функциональной проходимости синтетических протезов кровеносных сосудов, их использование связано с определенными ограничениями. Было доказано, что они обладают повышенной тромбогенностью из-за отсутствия функционального эндотелия и развития гиперплазии неоинтимы в зоне анастомозов за счет пролиферации гладкомышечных клеток и увеличения объема внеклеточного матрикса, вследствие хронического неспецифического воспаления, вызванного чужеродным элементом (синтетическим протезом) [2].

Вместе с тем, отсутствие функционального эндотелиального слоя способствует повышенной микробной контаминации синтетического протеза, которая, как правило, требует повторного вмешательства и его замены. Использование синтетических имплантатов иногда связано с серьезными побочными эффектами, такими как воспалительная реакция на инородное тело, аллергические реакции на компоненты покрытия, отсутствие способности к ремоделированию. Недостатками предлагаемых синтетических сосудистых протезов также являются низкая герметичность, высокая их стоимость, сложность имплантации при несостоятельности тканей прилегающего кровеносного сосуда.

Несмотря на совершенствование методов асептики и антисептики, техники хирургических вмешательств, при имплантации синтетических сосудистых протезов существует реальная угроза их инфицирования. По литературным данным, частота инфекционных осложнений после реконструктивных операций на магистральных артериях составляет от 1 до 6% и не имеет тенденции к снижению [3]. В 25-88 % случаев это может привести не только к ампутации конечности, но и к фатальному исходу, особенно при возникновении аорто-кишечных фистул.

Вариантом комплексного лечения инфекции ранее установленного синтетического протеза является повторная реваскуляризация с применением биологических протезов кровеносных сосудов.

Сосудистые протезы из биологической ткани имеют определенные преимущества перед синтетическими протезами. Такие графты обладают лучшими гемодинамическими показателями, хорошей герметичностью, меньшей тромбогенностью, высокой биосовместимостью и большей устойчивостью к инфицированию. При применении их в клинической практике практически не наблюдается развития гиперплазии гладкомышечных клеток и увеличения объема внеклеточного матрикса в зоне анастомозов, так как биологические сосудистые протезы, по сравнению с синтетическими, обладают лучшими физиологическими характеристиками кровотока, а также большей гемосовместимостью.

В настоящее время существуют следующие варианты используемых в клинической практике биологических сосудистых графтов: аутографты, аллографты (гомографты) и ксенографты (гетерографты).

Аутографты — это биологические протезы кровеносных сосудов, используемые или изготовленные из тканей самого реципиента.

Аллографты (гомографты) представляют собой биологические протезы кровеносных сосудов, используемые или изготовленные из тканей организма того же вида, что и реципиент, но другого генотипа.

Ксенографты (гетерографты) — это биологические протезы кровеносных сосудов, используемые или изготовленные из тканей организма иного вида, чем реципиент.

Вне всякого сомнения, аутологичные сосуды, когда донор и реципиент — один и тот же человек, по-прежнему являются предпочтительными имплантатами при выполнении реконструктивных хирургических вмешательств на магистральных сосудах малого диаметра (≤ 6 мм), так как синтетические протезы такого диаметра чаще всего подвергаются дисфункции вследствие тромбоза. В клинической практике приходится сталкиваться с такой ситуацией, когда у многих пациентов из-за распространенности патологического процесса, сопутствующих заболеваний или предшествующих хирургических вмешательств отсутствуют аутологичные сосуды, подходящие для реваскуляризации. По данным некоторых авторов, такая проблема может возникнуть в 60 % случаев [4].

В соответствии с Европейскими рекомендациями от 2020 г. по ведению пациентов с протезной инфекцией после применения синтетических сосудистых протезов и эндографтов в грудном, торакоабдоминальном отделах аорты материалом первого выбора при повторных реконструктивных хирургических вмешательствах могут рассматриваться криоконсервированные аллографты (Ib, C) [5]. Считается, что аллографты обладают

отличными гемодинамическими характеристиками и низкой тромбогенностью, не требуют пожизненной антикоагулянтной терапии. Однако их использование для замены структур, выполняющих важные метаболические функции, таких как кровеносные сосуды, ограничено. Отсутствие метаболической активности в ткани аллографтов, наличие антигенной составляющей с течением времени, как правило, приводит к структурной дезорганизации ткани, их аневризматической трансформации и кальцинозу. Отрицательными аспектами их применения также являются ограниченная доступность и возможный риск инфекционного заражения.

В 90-е годы прошлого века предпринимались попытки применения в клинической практике сосудистых ксенографтов. А. В. Покровский одним из первых опубликовал результаты использования артерий крупного рогатого скота, обработанных консервантом. Дегенерация и аневризматическая трансформация ксенографтов в отдаленном послеоперационном периоде была отмечена в 13 % случаев [6]. Подобные исследования с применением сосудистых ксенографтов проводились и позднее. Так в 2016 году при сравнительном анализе применения аутовенозных шунтов и сосудистых ксенопротезов при инфраингвинальных реконструкциях через 2 года после операции авторами [7] также была выявлена структурная дегенерация ксенопротезов и их аневризматическая трансформация в 21 % случаев. Причиной тому явились несовершенные методы обработки, консервации, устранения остаточных антигенных свойств биологической ткани. В результате многочисленных исследований было установлено, что денатурированные ксеногенные сосуды не подходят для сосудистых реконструкций.

Следует отметить, что за последние десятилетия в области сосудистой хирургии достигнут определенный научно-технический прогресс, однако, проблема выбора конкретного вида сосудистого протеза в определенной клинической ситуации остается нерешенной. Об этом говорит большое количество используемых в клинической практике и разрабатываемых на данный момент различных типов графтов и отсутствие четких рекомендаций по их применению.

Подходящий протез кровеносного сосуда должен быть легкодоступным (в идеале готовым к использованию), прочным при длительной имплантации, не вызывать воспалительной реакции и не способствовать тромбозу и/или инфекционным осложнениям. Кроме того, стенка сосудистого протеза должна иметь механические свойства, максимально приближенные к нативному сосуду.

Примером протеза кровеносного сосуда из биологического материала и способа изготовления такого протеза можно считать бифуркационный сосудистый протез и способ изготовления бифуркационного сосудистого протеза из описания к патенту США US 7022134 B1, 04.04.2006.

Из описания к патенту US 7022134 бифуркационный сосудистый протез представляет собой конduit, изготовленный из биологического материала. Указанный протез содержит впускную трубку в виде коллектора, образованного герметичным соединением «бок в бок» под углом друг к другу двух бычьих яремных вен примерно одинакового размера (длины и диаметра) с наличием в просвете биологических клапанов и предназначен для замены у пациентов поврежденного или отсутствующего клапана легочной артерии [8]. В предпочтительном варианте создается разветвленное устройство, в котором каждая из ветвей включает в себя свой биологический клапан. Бифуркационный сосудистый протез формируют в процессе оперативного вмешательства, что заметно увеличивает продолжительность хирургического вмешательства. Сформированный таким образом биологический сосудистый протез имеет определенный размер, который зависит от длины и диаметра исходных яремных вен животного, что в значительной степени может усложнить качество самого протеза и снизить его надежность. Применение такого биологического протеза ориентировано только для протезирования легочной артерии. Вместе с тем применение ксеногенных сосудов при реконструктивных операциях на магистральных сосудах, по мнению выше указанных исследователей, приводит в среднесрочном послеоперационном периоде к дегенеративным изменениям и их дисфункции.

Наиболее близким по совокупности признаков к заявленному решению является группа изобретений вариантов способа изготовления биологического сосудистого кондуита, раскрытая в публикации патента РФ на изобретение RU 2 652 870 C1, 31.01.2018. Заявленный биологический конduit бифуркационного типа выполнен из биологического материала, включает формирование трубчатого основания и двух трубчатых бранш, которые соединяют с концом трубчатого основания симметрично или несимметрично относительно продольной оси трубчатого основания. Пришивание сформированных трубчатых бранш проводят под углом от 30° до 120° друг к другу. В частных случаях выполнения или использования сосудистый протез изготавливают из ксеноперикарда, а в трубчатом основании протеза размещают клапанные створки, выполненные из ксеноперикарда свиньи или клапанные створки, выполненные из ксеноперикарда теленка, или клапанные створки, выполненные из глиссоновой капсулы печени теленка [9].

Из описания патента RU 2 652 870 C1 известно, что сформированный таким образом конduit из свиного ксеноперикарда в частных случаях выполнения имеет определенный диаметр трубчатого основания и трубчатых бранш, содержит в трубчатом основании клапанные створки, ограничен в размере по длине (максимальная длина кондуита 131 – 166 мм). Ограничение кондуита по длине затрудняет его применение в определенной клинической ситуации, например, при выполнении аорто-бедренного протезирования (шунтирования). Вместе с тем, в случае необходимости моделирования кондуита по длине (обрезке бранш в поперечном направлении) в момент его имплантации может наступить несостоятельность шва, а, следовательно, и протеза, так как при формировании трубчатых бранш протеза используется двойной обвивной хирургический шов. В описании также отсутствует информация о применяемых методах обработки и консервации используемых биологических тканей с целью ее стабилизации, устойчивости к кальцификации, снижению остаточных антигенных свойств.

Известны способы консервации биологической ткани с того момента, как А. Carpentier предложил использовать глутаровый альдегид. Однако обработка с применением последнего приводит к утрате биотканью своей эластичности и гидрофильности, провоцирует кальцификацию, увеличивает тромбогенность биологических сосудистых протезов в организме реципиента. По мнению некоторых исследователей, сама консервация глутаровым альдегидом придает биоматериалу высокий кальций-связывающий потенциал за счет формирования химических связей по типу оснований Шиффа [10]. В связи с этим был разработан новый способ консервации биоматериала на основе эпоксисоединений с применением препаратов из класса дифосфонатов для антикальциевой обработки биоматериала [11].

Целью настоящего изобретения является создание способа изготовления биологического сосудистого протеза бифуркационного типа из бычьего ксеноперикарда, который был бы герметичным, атромбогенным, стерильным, нетоксичным, иммунологически инертным к компонентам крови и окружающим тканям, имел бы высокую прочность и длительный срок функционирования в организме человека. Заявляемый биологический протез кровеносного сосуда имеет длительный срок хранения и при необходимости может быть имплантирован как в артериальное, так и в венозное сосудистое русло.

Технический результат предлагаемого изобретения заключается в сокращении времени хирургического вмешательства за счет применения уже полностью готового к

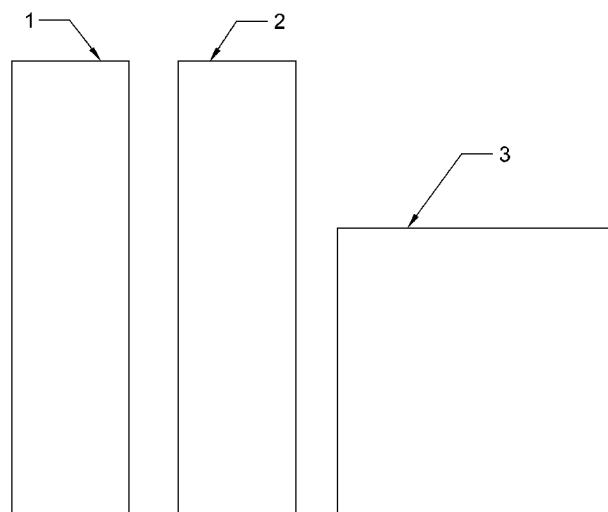
имплантации биологического сосудистого протеза бифуркационного типа в соответствии с индивидуальными анатомическими данными конкретного пациента.

Сущность изобретения заключается в создании изделия и способе его изготовления из биологического материала – бычьего ксеноперикарда, обработанного консервантами из класса эпокисоединений на основе 5% раствора диглицидилового эфира этиленгликоля.

Сущность изобретения состоит в совокупности существенных признаков, достаточных для достижения искомого технического результата, и заключается в создании способа изготовления биологического сосудистого протеза бифуркационного типа, предназначенного для выполнения реконструктивных хирургических операций на сосудах (артериях и венах) крупного и среднего диаметра, что позволяет снизить риск осложнений со стороны сосудов и окружающих тканей в долгосрочном периоде.

Заявленный способ реализуется следующим образом.

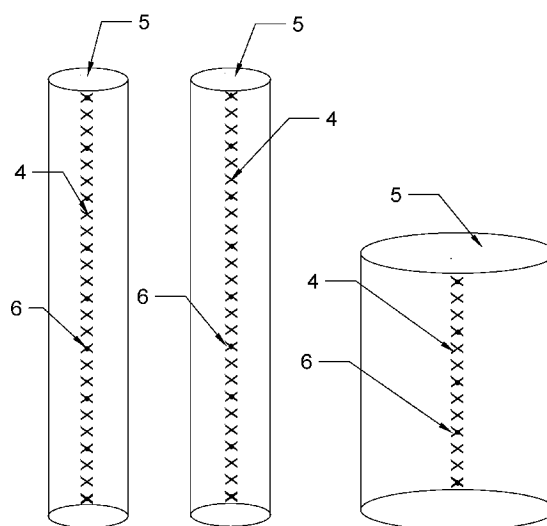
В соответствии с изобретением биологический протез кровеносного сосуда бифуркационного типа состоит из трех сшитых частей (стволовой и двух одинаковых по длине и диаметру ответвлений) в виде трубчатых составляющих. Для изготовления трубчатых частей биологического протеза кровеносного сосуда из полотен имеющегося ксеноперикарда выполняют раскрой заготовок в форме трех прямоугольников 1, 2 и 3 с припуском по продольным краям от 2 до 2,5 мм на зону шва (фиг. 1).



Фигура 1 – Раскрой прямоугольных пластин из ксеноперикарда

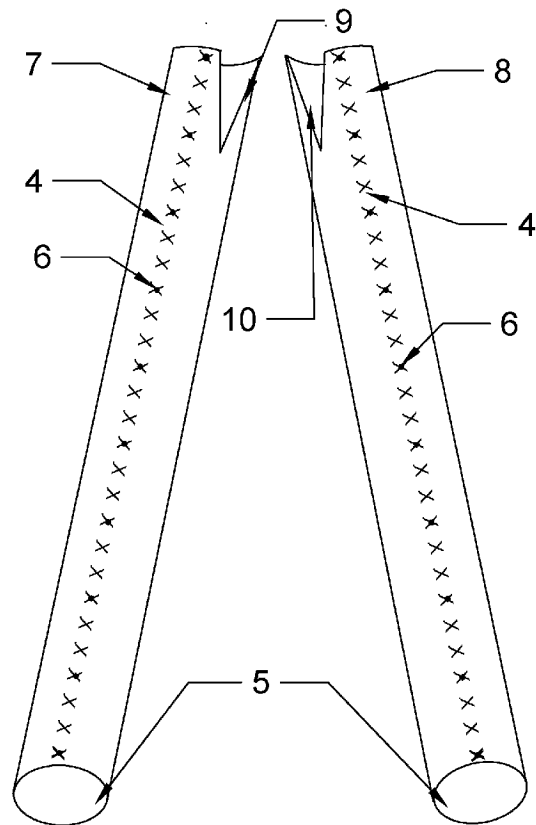
Размер необходимого сосудистого протеза (диаметр и длина) рассчитывается путем проведения измерений по полученным данным предварительно выполненного компьютерно-томографического исследования сосудистого бассейна в предполагаемой зоне реконструкции. Расчет ширины прямоугольных заготовок (в миллиметрах) для будущего сосудистого протеза осуществляется с использованием формулы: $b = l + 2(2,5) \times 2$, где b – ширина прямоугольной заготовки, l – длина окружности трубчатой составляющей протеза, определяемая по формуле: $l = \pi \times d$, где π – число пи – математическая константа, равная 3,14; d – диаметр окружности; $2(2,5) \times 2$ – припуск по свободному краю с каждой стороны. Например, для протезирования кровеносного сосуда необходим бифуркационный сосудистый протез, у которого диаметр стволовой части составляет 18 мм, а диаметр ответвлений – соответственно 9 мм. Для изготовления стволовой трубчатой части сосудистого протеза необходимо заготовить прямоугольную пластину шириной $b = 3,14 \times 18 \text{ мм} + 2,5 \text{ мм} \times 2 = 56,52 \text{ мм} + 5 \text{ мм} = 61,52 \text{ мм}$, а для ответвлений – две прямоугольные пластины шириной $b = 3,14 \times 9 \text{ мм} + 2 \text{ мм} \times 2 = 28,26 + 4 \text{ мм} = 32,36 \text{ мм}$ каждая.

Выкроенные прямоугольные пластины из ксеноперикарда 1, 2 и 3, сшивают в продольном направлении непрерывным двойным швом 4 с использованием монофиламентной неадсорбирующей нити 5/0 из полипропилена с двумя атрауматическими иглами на ее концах, формируя таким образом трубчатые части (стволовую 11 и ответвления 7, 8) будущего протеза, в которых гладкая сторона ксеноперикарда 5 ориентирована внутрь (фиг. 2).

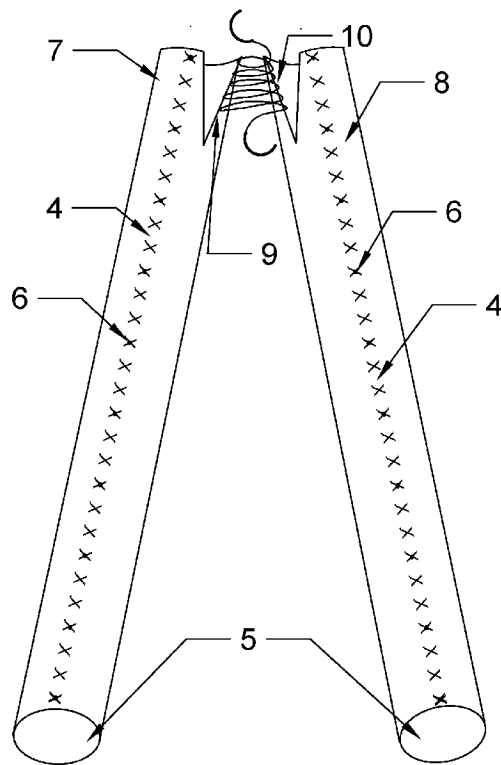


Фигура 2 – Сформированные трубчатые части протеза

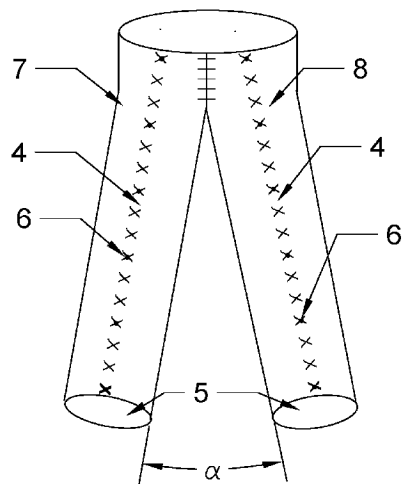
Через каждые 10 мм продольного шва завязывают узлы 6 в количестве 5. Затем, сложив в продольном направлении трубчатые ответвления 7 и 8 вместе, делают в них боковые продольные разрезы 9, 10 напротив друг к другу (фиг. 3) и соединяют между собой по типу «бок в бок» под углом α от 0° до 35° (фиг. 4, 5).



Фигура 3 – Трубчатые ответвления протеза, в которых выполнены боковые разрезы

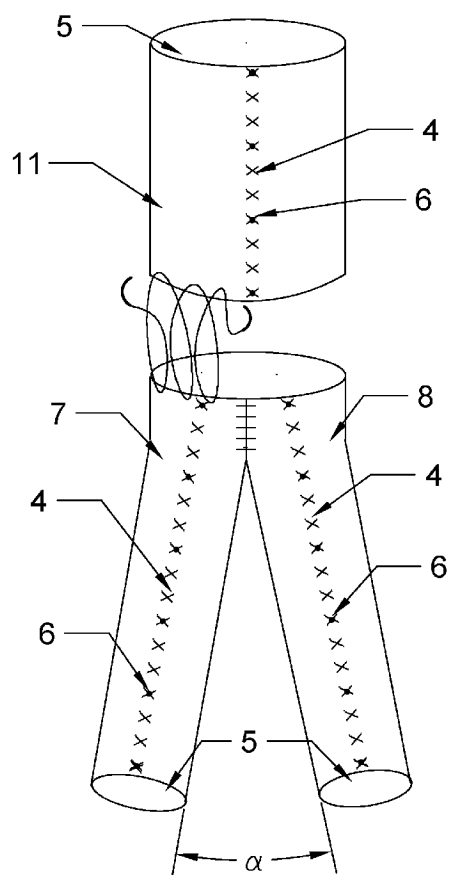


Фигура 4 – Соединение трубчатых ответвлений протеза между собой

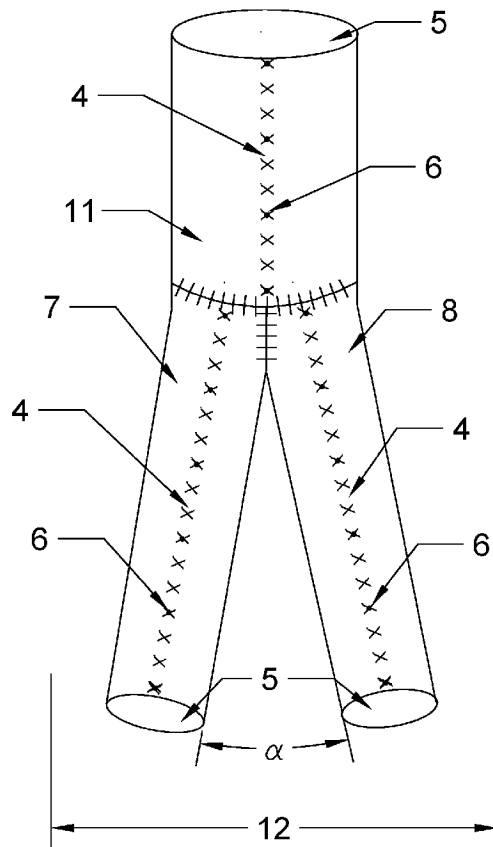


Фигура 5 – Соединенные трубчатые ответвления протеза под углом α от 0° до 35°

В последующем соединенные трубчатые ответвления 7 и 8 сшивают симметрично с трубчатой стволовой частью 11 вместе по типу «конец в конец» (фиг. 6) с использованием монофиламентной неадсорбирующей нити 5/0 из полипропилена с двумя атраumaticкими иглами на ее концах, формируя таким образом биологический протез кровеносного сосуда бифуркационного типа 12 (фиг. 7).



Фигура 6 – Соединение трубчатых ответвлений и стволовой части протеза между собой



Фигура 7 – Общий вид биологического сосудистого протеза бифуркационного типа

Заявленное изобретение поясняется чертежом, где на фиг. 1 показан раскрой прямоугольных пластин из ксеноперикарда, на фиг. 2 – сформированные трубчатые части протеза, на фиг. 3 – трубчатые ответвления протеза, в которых выполнены боковые разрезы, на фиг. 4 – соединение трубчатых ответвлений протеза между собой, на фиг. 5 – соединенные трубчатые ответвления протеза под углом α от 0° до 35° , на фиг. 6 –

соединение трубчатых ответвлений и стволовой части протеза между собой, на фиг. 7 – общий вид биологического сосудистого протеза бифуркационного типа.

С целью определения оптимальных гемодинамических характеристик кровотока, близких к физиологическим показателям, при изготовлении заявленного сосудистого протеза использована интерактивная среда проектирования в системе инженерного анализа ANSYS Discovery 2021 R2 (ANSYS, Inc., США), в которой были созданы трёхмерные модели сосудистых протезов бифуркационного типа с ответвлениями, расположенными под различными углами от 0° до 90° .

При создании 3D-моделей за основу был взят биологический сосудистый протез, изготовленный из бычьего ксеноперикарда. Моделям сосудистого протеза были заданы следующие параметры: диаметр стволовой трубчатой части протеза 20 мм, диаметр ответвлений – 10 мм. Соотношение длины стволовой трубчатой части протеза к длине ответвлений составило 1:3, а общая длина протеза – 450 мм. При моделировании учитывали физико-химические свойства жидкости, близкие к параметрам крови и внутренней среде организма человека. Изменения гемодинамических характеристик кровотока оценивали с учетом изменения угла расположения ответвлений протеза. В моделях оценивали физические параметры и характер кровотока (турбулентный, ламинарный). По результатам трехмерного моделирования определен оптимальный угол α расположения трубчатых ответвлений в сосудистом протезе, который составил от 0° до 35° .

В длительном эксперименте на лабораторных животных была проведена сравнительная оценка результатов протезирования инфраренального отдела брюшной аорты с применением заявленного биологического сосудистого протеза из бычьего ксеноперикарда и синтетического сосудистого протеза фирмы «Vascutek Terumo Gelsoft» (Japan) из дакрона. Исследование проводили на 12 самках беспородных белых свиней массой $64,0 \pm 4,52$ кг. Животных разделили на 2 группы соответственно типу применяемых сосудистых протезов. Животные были сопоставимы по весу, диаметру аорты в инфраренальном отделе ($p > 0,05$).

Точки исследования: а) ранний послеоперационный период (1-й, 7-й, 14-й, 21-й дни) с оценкой лабораторных показателей; б) послеоперационный период в сроке 1, 3 и 6 месяцев с морфологической (макро- и микро-) оценкой используемых сосудистых протезов, зоны сосудистого шва и окружающих протез тканей.

Оперативные вмешательства проводили в стерильных условиях операционной вивария в научно-исследовательской лаборатории. После тотальной внутривенной

анестезии на спонтанном дыхании интубировали трахею животного. Искусственную вентиляцию лёгких осуществляли с помощью аппарата ВИАН-1. После обработки операционного поля 5 % спиртовым раствором йода животным выполняли срединную лапаротомию. Выделяли инфраренальный отдел аорты, в котором резецировали участок длиной 5 см. Перед пережатием аорты болюсно вводили нефракционированный гепарин в дозе 100 МЕ/кг. Резецированный сегмент аорты, в соответствии с разделением животных по группам, линейно протезировали биологическим сосудистым протезом из ксеноперикарда и синтетическим сосудистым протезом с формированием проксимального и дистального анастомозов по типу «конец в конец» монофиламентной неадсорбирующей нитью 5/0 из полипропилена с двумя атравматическими иглами на ее концах. После восстановления кровотока визуально оценивали состояние протеза, анастомозов его с аортой (проходимость и герметичность). Биологический протез, в отличие от синтетического, легко моделировался в соответствии с анатомическими особенностями, легко прокалывался иглой, хорошо адаптировался с краем аорты в зоне анастомоза, обеспечивая герметичность при затягивании нити. Стенка протеза при наложении шва не прорезывалась и не разволокнялась. При запуске кровотока лишь в некоторых случаях наблюдали незначительное кровотечение в месте проколов иглой, быстро останавливаемое прижатием салфетки.

Проходимость протеза признавали удовлетворительной при отчетливой пульсации на подвздошных и бедренных артериях. Далее выполняли ушивание париетальной брюшины над аортой и протезом. Операцию завершали послойным ушиванием лапаротомной раны с последующей обработкой швов 5 % спиртовым раствором йода и наложением асептической повязки.

В раннем послеоперационном периоде у животных оценивали изменения уровня маркеров воспаления, состояние показателей системы гемостаза. При апостериорных сравнениях исследуемых маркеров воспаления в отдельных точках эксперимента статистически значимых отличий не выявлено, а ответная воспалительная реакция на применение обоих типов сосудистых протезов у лабораторных животных оказалась слабо выраженной.

В группе животных, у которых применяли биологический сосудистый протез, было отмечено достоверное удлинение показателей времени и кинетики формирования сгустка, по сравнению с исходным уровнем. Напротив, в группе животных с синтетическим протезом с 7-х по 21-е сутки наблюдали тенденцию к гиперкоагуляции ($p = 0,064$).

В качестве материала для морфологического исследования использовали имплантируемые в аорту экспериментальным животным сосудистые протезы (биологический и синтетический), включая зону анастомоза с брюшной аортой, а также окружающие протез биологические ткани.

По достижении запланированного срока наблюдения 1, 3 и 6 месяцев лабораторных животных оперировали под общей анестезией повторно, визуально оценивали проходимость (наличие просвета) аорты и сосудистого протеза, его макроскопические характеристики: наличие фиброза в стенке аорты, в зоне анастомоза, в стенке протеза и перипротезных тканях. После макроскопической оценки имплантированного сосудистого протеза выполняли забор исследуемого материала, а животных выводили из эксперимента путем введения двукратной летальной дозы наркозной смеси.

После замещения фрагмента аорты биологическим сосудистым протезом из бычьего ксеноперикарда на протяжении указанных сроков наблюдения констатировали сохранение проходимости протеза и зоны анастомозов у всех наблюдаемых животных. Суммарная клеточная реакция в группе с биопротезом была достоверно ниже, чем в группах с синтетическим протезом ($p < 0,05$). При морфометрическом исследовании толщины неоинтимы установлено, что в одинаковые сроки наблюдения толщина сформированной неоинтимы при использовании синтетического протеза статистически достоверно оказалась больше, чем при использовании биопротеза ($p < 0,05$). При этом эндотелизация новообразованной неоинтимы наступила лишь в группе животных с биопротезом. Полученный результат может свидетельствовать о лучших физиологических свойствах данного типа протеза и выступать фактором, снижающим риск тромбоза.

Выраженность клеточной реакции оказалась статистически достоверно выше в группе животных, где применяли синтетический сосудистый протез. Полученный результат позволяет сделать вывод о раздражающем местном действии на окружающие ткани синтетического протеза в сравнении с биопротезом. По мере увеличения срока наблюдения констатировали нарастание количества гигантских многоядерных клеток в материале, где применяли синтетический протез с проникновением последних между волокон протеза, что потенциально может привести к его разволокнению и несостоятельности.

Дегенеративные изменения в виде очагового кальциноза в соединительнотканной выстилке по внутренней поверхности протеза были выявлены через 3 месяца в группе животных с синтетическим протезом, которые прогрессировали к 6 месяцам наблюдения.

При этом в группе, где использовали биологический протез, подобных изменений не наблюдали.

Предлагаемый способ изготовления биологического сосудистого протеза, по сравнению с прототипом, имеет следующие преимущества:

1) Способ изготовления биологического сосудистого протеза, отличающийся тем, что в стволовой части отсутствуют клапанные створки;

2) Заявленный способ изготовления биологического сосудистого протеза, отличающийся тем, что не ограничивает длину трубчатых составляющих протеза, что позволяет применять его в реконструктивных операциях при протяженных сосудистых поражениях;

3) Способ изготовления биопротеза, отличающийся тем, что применяется непрерывный двойной шов, в котором через промежутки длиной 10 мм завязываются узлы, позволяющие в случае возникшей необходимости во время операции безопасно моделировать (подрезать в поперечном направлении) трубчатые составляющие биологического сосудистого протеза бифуркационного типа без риска возникновения несостоятельности продольных швов и самого протеза;

4) Заявленный способ изготовления биологического сосудистого протеза, отличающийся тем, что стволовые ответвления пришивают под углом α от 0° до 35° , который гемодинамически является наиболее физиологичным;

5) Способ изготовления биологического протеза, отличающийся тем, что при имплантации его в сосудистое русло (аорту) экспериментальному животному в протезе наступает эндотелизация неоинтимы, что свидетельствует о лучших физиологических свойствах данного типа протеза и является фактором, снижающим риск тромбоза.

Таким образом, заявляемый способ изготовления биологического сосудистого протеза бифуркационного типа может использоваться в клинической практике для хирургического лечения пациентов с заболеваниями и травмами магистральных сосудов среднего и крупного диаметра.

Литература

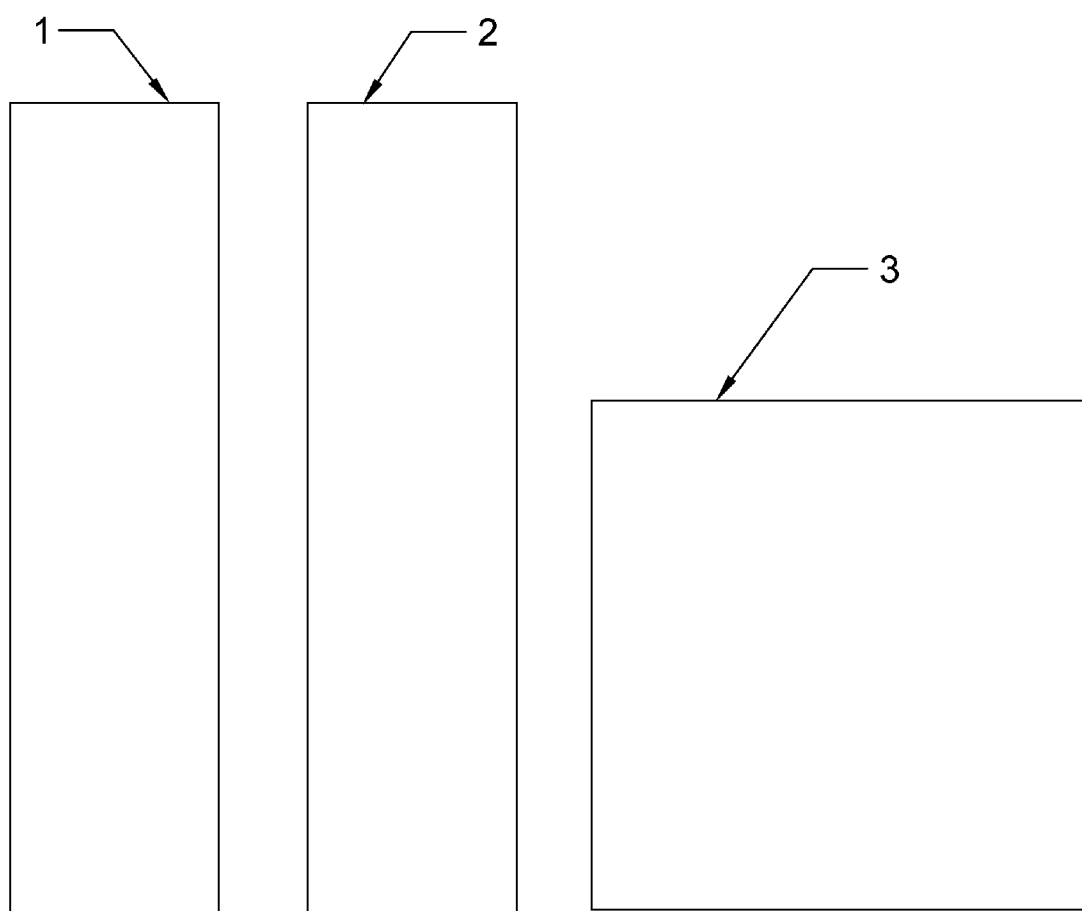
1. Bossone E., Eagle K. A. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 331–348. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00472-6>.

2. Buccheri D., Piraino D., Andolina G., Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment // *J. Thor. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. 1150–1162. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.93>.
3. Legout L., Sarraz-Bournet B., D'Elia P. V, Devos P., Pasquet A., Caillaux M. et al. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: A prospective observational cohort study // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18. – P. 352–358. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03618.x>.
4. Albers M., Battistella V. M., Romiti M., Rodrigues A. A. E., Pereira C. A. B. Metaanalysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries // *J. Vasc. Surg.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1263–1269. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(02\)75332-9](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(02)75332-9).
5. Chakfé N. et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 59. – P. 339-384. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.10.016>.
6. Покровский А. В., Дан В. Н., Чупин А. В., Грязнов О. Г. Применение биологических трансплантатов в бедренно-подколенно-берцовой позиции // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 1996. – Т. 3. – С. 91-100.
7. Тищенко И. С., Золкин В. Н., Максимов Н. В., Коротков И. Н., Демидов И. Ю., Барзаева М. А. Двухлетние результаты инфраингвинальных реконструкций с использованием аутовенозных шунтов и ксенопротезов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 130-136.
8. Патент US 7022134. Оpubл. 04.04.2006.
9. Патент RU 2652870. Оpubл. 31.01.2018.
10. Golomb G., Schoen F. J., Smith M. S., Linden J., Dixon M., Levy R. J. The role of glutaraldehyde-induced crosslinks in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses // *Am. J. Pathology.* – 1987. – Vol. 127, № 1. – P. 122-130.
11. Журавлева И. Ю., Глушкова Т. В., Веремеев А. В., Хрячкова О. Н., Лосева С. В., Барбараш Л. С. Применение аминодифосфоната с целью снижения кальций-связывающей активности эпоксиобработанного биоматериала // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2010. – Т. 2. – С. 18–21.

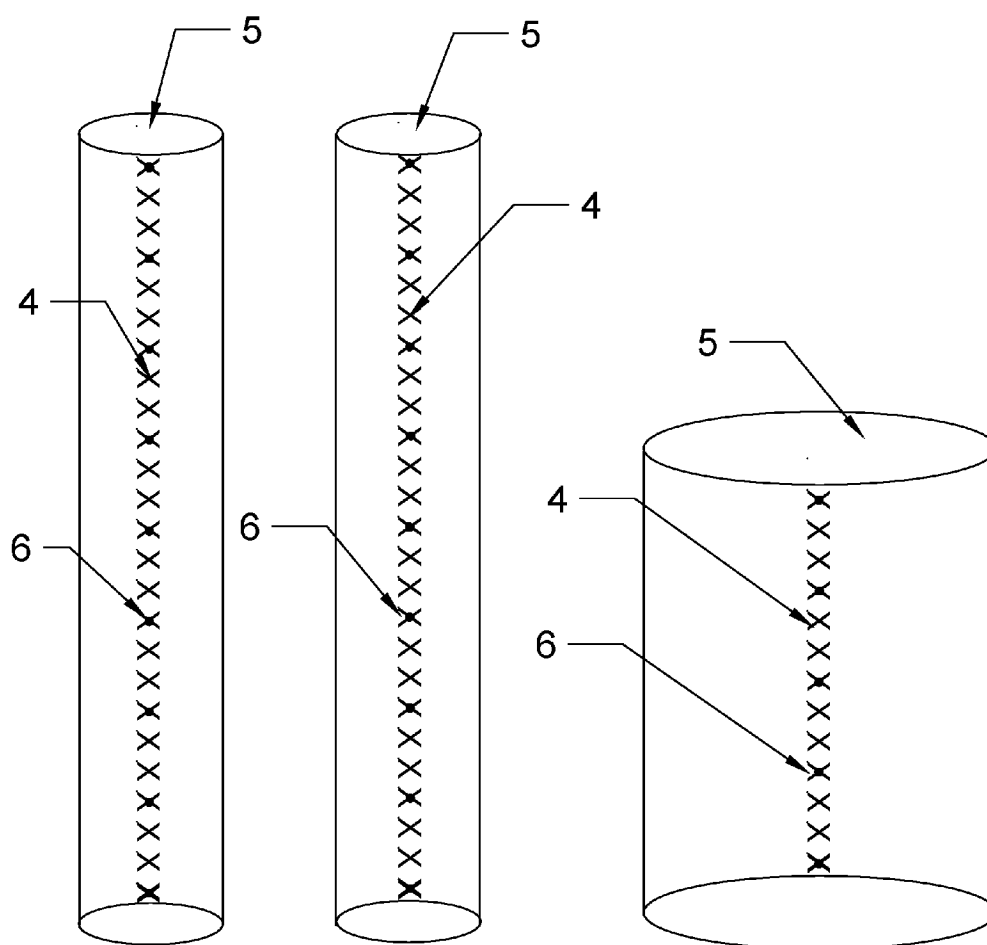
Биологический протез кровеносного сосуда бифуркационного типа и способ его изготовления

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

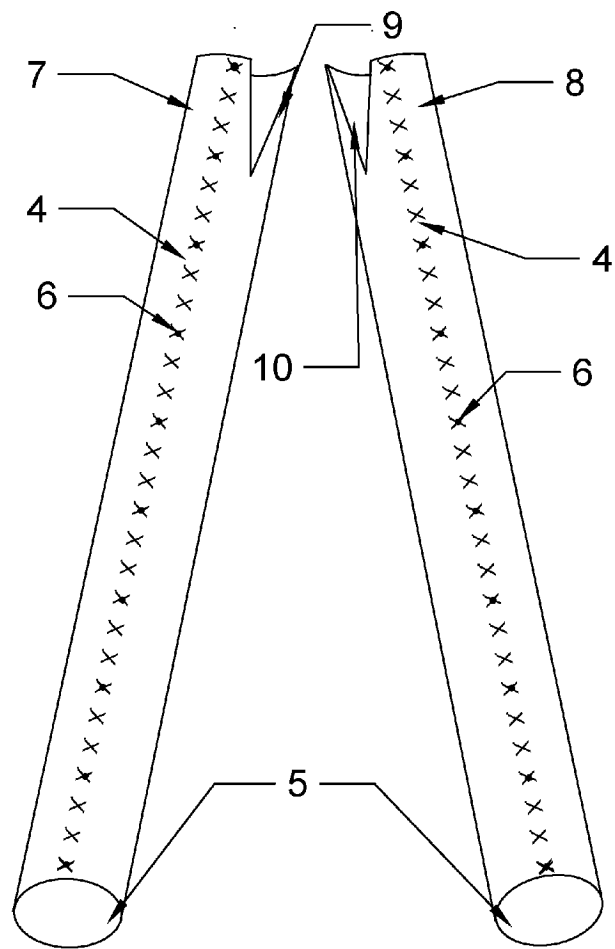
Способ изготовления биологического сосудистого протеза бифуркационного типа, включающий формирование и соединение трубчатой стволовой части и трубчатых ответвлений, одинаковых по длине, соединенных между собой симметрично и под углом α от 0° до 35° , в дальнейшем соединенных с трубчатой стволовой частью, отличающийся тем, что по данным, полученным в результате предварительно выполненного компьютерно-томографического исследования сосудистого бассейна в предполагаемой зоне реконструкции из пластин бычьего ксеноперикарда, обработанного консервантами из класса эпоксисоединений на основе 5% раствора диглицидилового эфира этиленгликоля, осуществляют раскрой заготовок в форме трех прямоугольников с припуском по продольным краям от 2 до 2,5 мм на зону шва, при этом трубчатые составляющие части протеза формируют сшиванием заготовок прямоугольной формы в продольном направлении непрерывным двойным швом с завязыванием узлов через каждые 10 мм, затем проделав продольные разрезы в трубчатых ответвлениях соединяют их по линии разрезов и сшивают воедино со стволовой трубчатой частью, формируя таким образом биологический сосудистый протез бифуркационного типа.



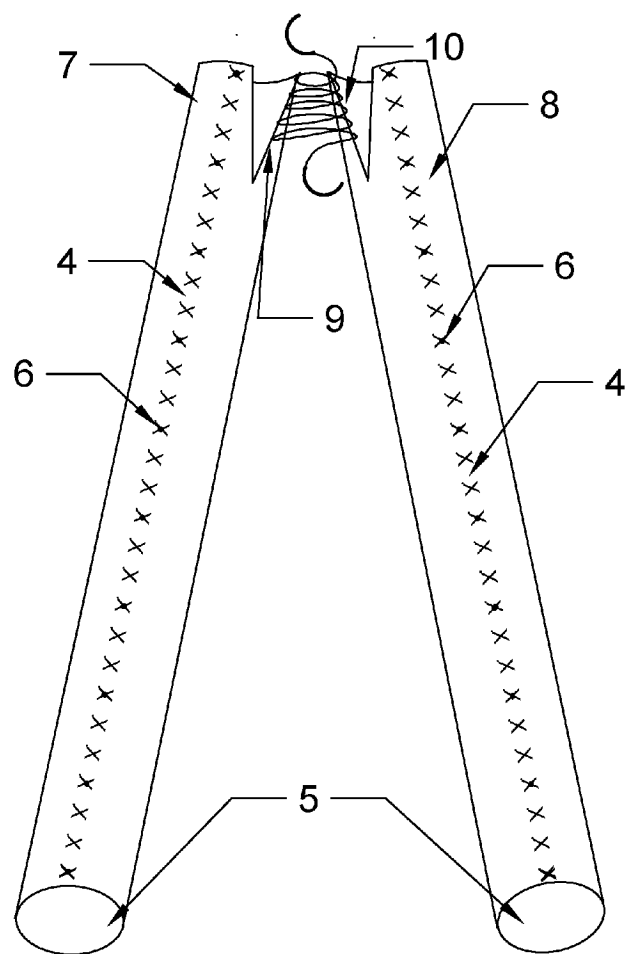
Фигура 1 – Раскрой прямоугольных пластин из ксеноперикарда



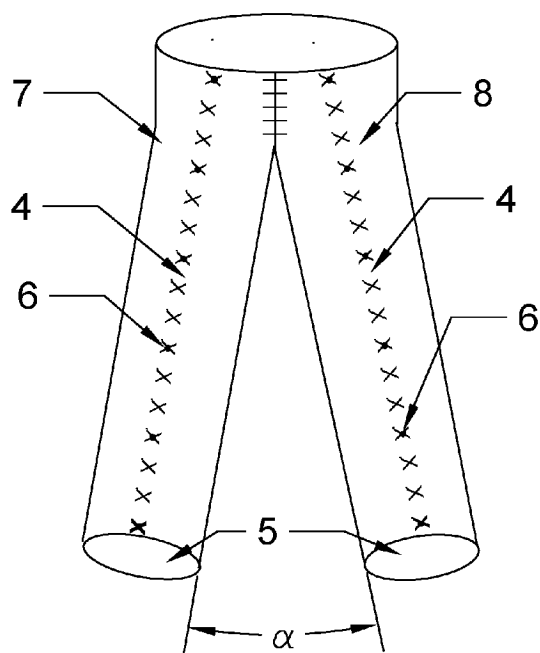
Фигура 2 – Сформированные трубчатые части протеза



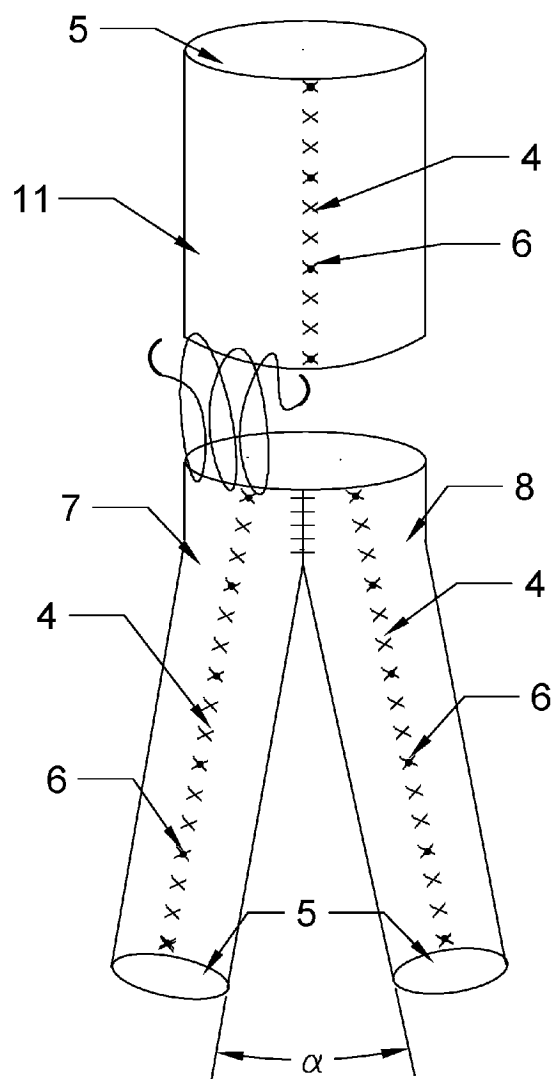
Фигура 3 – Трубчатые ответвления протеза, в которых выполнены боковые разрезы



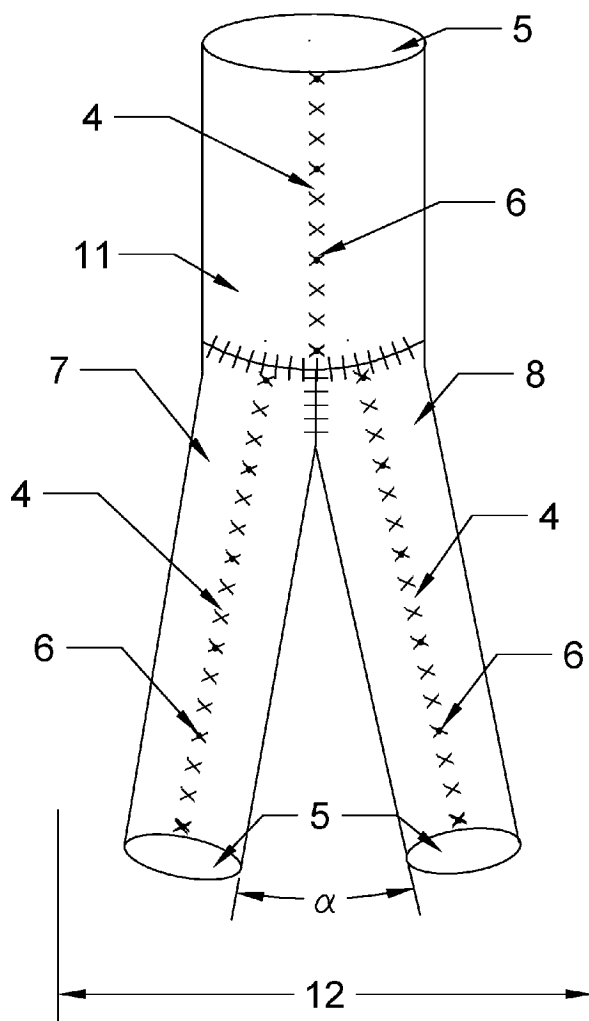
Фигура 4 – Соединение трубчатых ответвлений протеза между собой



Фигура 5 – Соединенные трубчатые ответвления протеза под углом α от 0° до 35°



Фигура 6 – Соединение трубчатых ответвлений и стволовой части протеза между собой



Фигура 7 – Общий вид биологического сосудистого протеза бифуркационного типа

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202391331

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК:

A61F 2/06 (2013.01)

СПК:

A61F 2/06
A61F 2002/065

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

A61F 2/02, 2/06, A61F 27/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
ЕАПИС, Espacenet Patent search, Google Patents

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

| Категория* | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту № |
|------------|---|----------------------|
| A | US 4502159 C (SHILEY INCORPORATED) 1985.03.05 | 1 |
| D, A | RU 2652870 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.Н. БАКУЛЕВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ) 2018.05.03 | 1 |
| A | RU 50814 U1 (НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.Н. БАКУЛЕВА РАМН) 2006.01.27 | 1 |
| A | US 6110201 B (VENPRO) 2000.08.29 | 1 |

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

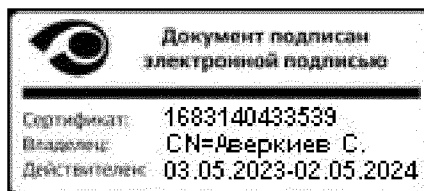
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 22 декабря 2023 (22.12.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев