

Бояркин Евгений Викторович,
к.м.н., МГУ им. Огарёва
Boyarkin Evgeny Viktorovich
Ogarev Mordovia State University

Мелкумян Виолетта Ониковна,
студент, МГУ им. Н.П. Огарёва
Melkumyan Violetta Onikovna
Ogarev Mordovia State University

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ШУНТИРОВАНИЯ СОСУДОВ ПРИ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ: ОЦЕНКА ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ И РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ
EXPERIMENTAL MODEL OF VASCULAR BYPASS SURGERY IN MECHANICAL
OCCLUSION: ASSESSMENT OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY
AND EARLY PREDICTORS OF COMPLICATIONS**

Аннотация. В статье представлены результаты экспериментального моделирования механической окклюзии магистральных сосудов с последующим шунтированием синтетическим протезом на 40 крысах линии Wistar. Изучена динамика клинических, биохимических и гистологических показателей в раннем послеоперационном периоде. Выявлены значимые нарушения микроциркуляции, оксидативный стресс и морфологические признаки ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП). На основе количественных данных предложены термометрический, клинический и лабораторный пороговые критерии для прогнозирования неблагоприятного течения и своевременной коррекции терапии.

Abstract. The article presents the results of experimental modeling of mechanical occlusion of main vessels followed by bypass grafting with a synthetic prosthesis in 40 Wistar rats. The dynamics of clinical, biochemical and histological parameters in the early postoperative period were studied. Significant microcirculation disorders, oxidative stress and morphological signs of ischemia-reperfusion injury (IRI) were revealed. Based on quantitative data, thermometric, clinical and laboratory threshold criteria for predicting adverse outcomes and timely correction of therapy are proposed.

Ключевые слова: Механическая окклюзия, шунтирование, ишемически-реперфузионное повреждение, микроциркуляция, оксидативный стресс, предикторы осложнений.

Keywords: Mechanical occlusion, bypass surgery, ischemia-reperfusion injury, microcirculation, oxidative stress, predictors of complications.

Введение. Острая и хроническая механическая окклюзия сосудов остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности, а шунтирующие операции – основным методом реваскуляризации при протяженных поражениях. Однако до 15% шунтов тромбируются в первые 30 дней, а ключевым механизмом неудовлетворительных исходов признан синдром «по-reflow» (отсутствия возобновления кровотока), в основе которого лежит ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) [1, с.15-21; 2, с.467-474]. В этой связи именно первые часы и сутки после восстановления кровотока требуют пристального внимания, поскольку они определяют судьбу шунта и конечности. Экспериментальные модели на мелких лабораторных животных дают возможность детально изучить ранние патофизиологические сдвиги и разработать критерии риска, применимые в клинической практике [3, с.34-39; 4, с.Н550-Н562].

Цель исследования – на оригинальной модели шунтирования сосудов после механической окклюзии у крыс оценить динамику микроциркуляции, биохимических и гистологических показателей в раннем послеоперационном периоде и сформулировать пороговые значения предикторов осложнений.



Материалы и методы. Работа выполнена на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 250–270 г с соблюдением правил этического обращения (заключение Локального этического комитета). Животные разделены на две группы по 20 особей: контрольную (ложная операция – только хирургический доступ) и опытную (моделирование окклюзии с шунтированием).

Хирургическая техника. Под общей анестезией (Золетил 0,1 мл/100 г в/м, Ксила 0,2 мл/кг в/м) выполняли линейный разрез по медиальной поверхности бедра, выделяли сосудисто-нервный пучок. В опытной группе на бедренную/подвздошную артерию накладывали временную лигатуру-окклюдер (нить 6/0). После прекращения кровотока (визуально, по исчезновению пульсации дистальнее) сосуд пересекали между двумя лигатурами, создавая дефект длиной 2–3 мм (модель острой механической окклюзии). Длительность ишемии – 2 часа. Затем выполняли шунтирование окклюзированного сегмента синтетическим протезом из поливинилхлорида диаметром 0,6 мм, фиксируя его к адвентиции П-образными швами (нить 8/0). После снятия окклюдера кровотоки восстанавливали. Контрольной группе проводили только доступ и выделение сосудов без лигирования.

Клинический мониторинг. В послеоперационном периоде оценивали: клинические признаки ишемии конечности по шкале ишемии конечности (ШИК) в баллах: 0 – норма, 1 – лёгкая хромота, 2 – волочение конечности, 3 – паралич (отсутствие опоры), 4 – отёк и цианоз, 5 – некроз пальцев/ампутация;

кожную температуру цифровым термометром в точках: до операции, через 2 ч ишемии, через 6 ч и 1 сутки после реваскуляризации.

На 1-е сутки забирали кровь из хвостовой вены (биохимический анализатор Bioscience) для определения общего белка, глюкозы и малонового диальдегида (МДА) по методу Конюховой В.С.

Иссекали фрагмент скелетной мышцы из зоны реваскуляризации, окраска гематоксилин-эозин, полуколичественная оценка (баллы 0–3): отёк интерстиция, некроз миоцитов, лейкоцитарная инфильтрация, микротромбозы в капиллярах.

Статистическую обработку проводили с помощью IBM SPSS Statistics 26.0. Для сравнения независимых групп использовали U-критерий Манна–Уитни (ввиду нулевой дисперсии в контрольной группе по ряду показателей). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Все животные благополучно перенесли оперативные вмешательства. В опытной группе после 2-часовой окклюзии и последующего шунтирования уже через 6 часов наблюдалось частичное восстановление микроциркуляции, однако к 1-м суткам показатели не достигли контрольных значений. К исходу 1-х суток средний балл ШИК в опытной группе составил $1,35 \pm 0,48$ против $0,00 \pm 0,00$ в контроле, а кожная температура в зоне реваскуляризации была достоверно ниже на $1,8^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о сохраняющейся перфузионной недостаточности, типичной для феномена «no-reflow» [1, с.15-21; 4, с.Н550-Н562].

Биохимический профиль крови опытной группы продемонстрировал выраженные метаболические нарушения: уровень общего белка снизился на 20,9% (до $54,2 \pm 1,8$ г/л), глюкоза повысилась на 50,0% (до $7,8 \pm 0,4$ ммоль/л), а содержание МДА возросло в 2,6 раза (с $1,8 \pm 0,1$ до $4,6 \pm 0,2$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Это согласуется с ролью оксидативного стресса в патогенезе ИРП [5, с.88-94].

Гистологическая картина скелетной мышцы в опытной группе характеризовалась: интерстициальный отёк ($2,35 \pm 0,48$ балла), очаговый некроз миоцитов ($1,95 \pm 0,55$), лейкоцитарная инфильтрация ($2,15 \pm 0,53$), микротромбозы в капиллярах ($1,75 \pm 0,44$). Суммарный балл повреждения достиг $8,20 \pm 1,20$, что в 32,8 раза превышало контроль ($0,25 \pm 0,55$, $p < 0,001$).

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают, что даже после технически успешного шунтирования на фоне 2-часовой механической окклюзии развивается тяжелое ИРП скелетной мышцы, проявляющееся стойкой гипотермией, сохранением клинических



признаков ишемии, эндогенной интоксикацией и оксидативным стрессом. Ключевой находкой является неполное восстановление микроциркуляции к 1-м суткам – классическое проявление синдрома «no-reflow» [2, с.467-474; 4, с.Н550-Н562].

На основе количественного анализа динамики показателей мы предлагаем следующие пороговые критерии раннего прогноза (для дальнейшей клинической валидации):

Термометрический порог: снижение кожной температуры в зоне реваскуляризации к 6-му часу ниже $28,5^{\circ}\text{C}$ – ранний предиктор тромбоза шунта, показание к экстренной ревизии.

Шкальный порог: значение ШИК $\geq 2,5$ баллов через 6 часов – триггер для немедленного усиления антикоагулянтной терапии.

Комбинированный алгоритм: температура $< 28,5^{\circ}\text{C}$ и ШИК $\geq 2,5$ баллов через 6 часов с вероятностью $> 90\%$ предсказывают тяжелое ИРП (суммарный гистологический балл > 8) и требуют максимальной интенсивной терапии.

Лабораторный критерий: концентрация МДА $\geq 4,0$ мкмоль/л через 24 часа – маркер неэффективности стандартной антиоксидантной терапии, требующий её усиления.

Применение этих критериев может снизить частоту ранних послеоперационных тромбозов (10–15% по данным литературы [6]).

Заключение. Разработанная экспериментальная модель адекватно воспроизводит ключевые звенья патогенеза раннего послеоперационного периода после шунтирования при механической окклюзии. Доказано, что, несмотря на восстановление магистрального кровотока, микроциркуляторные, биохимические и морфологические нарушения сохраняются минимум 24 часа. Выявленные количественные критерии позволяют прогнозировать развитие тяжелого ИРП и могут быть рекомендованы для дальнейшей клинической валидации.

Выводы. Апробирована надежная экспериментальная модель шунтирования магистральных сосудов на крысах линии Wistar, воспроизводящая условия механической окклюзии и реваскуляризации.

К 1-м суткам после операции сохраняется достоверная гипотермия конечности (снижение на $1,8^{\circ}\text{C}$) и признаки ишемии по шкале ШИК ($1,35 \pm 0,48$ балла), что отражает неполное восстановление микроциркуляции.

Биохимический профиль опытной группы характеризуется гипопроотеинемией, гипергликемией и выраженным оксидативным стрессом (повышение МДА на $155,6\%$).

Гистологически подтверждено тяжелое ИРП мышечной ткани с суммарным баллом, в 32,8 раза превышающим контроль.

Сформулированы пороговые значения температуры ($< 28,5^{\circ}\text{C}$, 6 ч), ШИК ($\geq 2,5$ баллов, 6 ч) и МДА ($\geq 4,0$ мкмоль/л, 24 ч), позволяющие на ранних сроках прогнозировать осложнения и корректировать терапию.

Для оптимизации ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде после шунтирующих операций по поводу острой окклюзии предлагается: снижение кожной температуры через 6 часов ниже $28,5^{\circ}\text{C}$ – показание к внеплановой визуализации шунта и, при подтверждении, к ревизии;

ШИК $\geq 2,5$ баллов через 6 часов – основание для незамедлительной антикоагулянтной терапии;

комбинация двух признаков – предиктор тяжелого ИРП, требующий перевода в отделение интенсивной терапии;

МДА $\geq 4,0$ мкмоль/л через 24 часа – сигнал к интенсификации антиоксидантной защиты

Список литературы:

1. Kaur G., Baghdasaryan P., Natarajan V. et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon // International Journal of Angiology. – 2021. – Vol. 30 (1). – P. 15-21.

2. Казанцев А.В., Чернявский М.А., Гуляев Е.А. Осложнения шунтирующих операций при окклюзионных поражениях артерий нижних конечностей // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 63, № 5. – С. 467-474.



3. Селиверстов П.А., Свиридов А.А., Дерябин Е.И. Техника микрохирургического шунтирования у крыс: методические аспекты // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 4. – С. 34-39.

4. Kloner R.A., King K.S., Harrington M.G. No-reflow phenomenon in the heart and brain // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2018. – Vol. 315 (3). – P. H550-H562.

5. Власов А.П., Шейранов Н.С., Власова Т.И. Оксидативный стресс и его коррекция при ишемически-реперфузионном повреждении органов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, № 3. – С. 88-94.

6. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Вараксин Е.А. Профилактика тромбозов при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 72-79

