

УДК 616.14-002-089:616.146-147

DOI: 10.64566/2949-6292-2025-20-4-9-16

Разработка рассасывающейся кава-клипсы для профилактики тромбоэмболии легочной артерии при тромбозах илиокавального сегмента в эксперименте

Ш. М. Муминов¹, Д. Л. Ким², Б. П. Хамидов¹, Т. А. Вервекина¹, А. Б. Хакимов¹¹ Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан² Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Development of a resorbable cava clip for the prevention of pulmonary artery thromboembolism in ilio caval thrombosis: an experimental study

Sh. M. Muminov¹, D. L. Kim², B. P. Khamidov¹, T. A. Vervekina¹, A. B. Hakimov¹¹ Republican Research Center of Emergency Medicine of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan² Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Аннотация. Цель исследования: разработка биосовместимой рассасывающейся кава-клипсы для профилактики ТЭЛА у больных с тромбозами илиокавального сегмента, которая не только будет создавать препятствие для тромбоэмболов при сохраненном кровотоке, но и после исчезновения риска ТЭЛА подвергаться рассасыванию в заданные сроки. **Материалы и методы.** Изготовление разработанных рассасывающихся кава-клипс проводилось путем предварительного 3D-моделирования, а затем печати их на 3D-принтере. Экспериментальное исследование проводилось в условиях отделения экспериментальной хирургии РНЦЭМП. Всего в исследование включены следующие лабораторные животные: 49 крыс (25 белых крыс породы Vistar и 24 беспородные крысы), 6 беспородных мышей и 3 особи морских свинок. Целью эксперимента явилось проведение морфологического исследования каудальной вены и окружающих тканей после имплантации рассасывающейся клипсы, определение сроков рассасывания и оценка токсикологических показателей безопасности. **Выводы.** По результатам исследования была изготовлена модель рассасывающейся кава-клипсы из PGLA, которая соответствует требованиям токсикологической безопасности. Морфологические исследования показали, что на 30-е сутки эксперимента имелись признаки деградации клипсы, а уже на 60-е сутки отмечено полное рассасывание клипсы. Сопоставление микроскопических изменений, выявленных в пяти группах исследования, наглядно демонстрировало течение обычного воспалительного процесса в окружающих тканях и стенке сосуда, замещение зоны воспаления соединительной тканью и отсутствие пристеночных тромбозов и изменений структуры эндотелия.

Ключевые слова: венозный тромбоз; илиокавальный сегмент; нижняя полая вена; тромбоэмболия легочной артерии; рассасывающаяся кава-клипса.

Abstract. Objective of the study: development of a biocompatible, absorbable cava clip for the prevention of pulmonary embolism (PE) in patients with thrombosis of the ilio caval segment, which not only creates a barrier to thromboemboli while maintaining blood flow, but also undergoes resorption within a predetermined timeframe once the risk of PE has passed. **Materials and methods.** The production of the designed “Absorbable cava clips” was carried out through preliminary 3D modeling, followed by 3D printing. The experimental study was conducted in the Department of Experimental Surgery at the Republican Research Center of Emergency Medicine. The study included the following laboratory animals: 49 rats (25 white Vistar rats and 24 outbred rats), 6 outbred mice, and 3 guinea pigs. The purpose of the experiment was to perform a morphological study of the caudal vein and surrounding tissues after implantation of the absorbable clip, to determine the resorption period, and to evaluate toxicological safety indicators. **Results.** As a result of the study, a model of an “absorbable cava clip” made of PGLA was developed, which meets the requirements of toxicological safety. Morphological studies demonstrated signs of clip degradation on day 30 of the experiment, with complete resorption observed by day 60. Comparison of microscopic changes identified in the five experimental groups clearly demonstrated the course of a typical inflammatory process in the surrounding tissues and vessel wall, replacement of the inflammatory zone with connective tissue, and the absence of mural thrombosis or structural changes of the endothelium.

Keywords: venous thrombosis; ilio caval segment; inferior vena cava; pulmonary embolism; absorbable cava clip.

Введение. В настоящее время, по данным различных источников, тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) в общей популяции ежегодно регистрируется в пределах 1–1,5 случая на 1000 взрослого населения, а тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — до 60 случаев на 100 тысяч, причем в пожилом и старческом возрасте этот показатель возрастает до 200 случаев на 100 тысяч населения в год [1, 2]. Тромбоз глубоких вен системы НПВ является основным источником эмболии легочных

сосудов (84,5%). Учитывая величину возможных эмболов из системы НПВ, высока вероятность массивной тромбоэмболии ствола легочной артерии или ее ветвей с развитием острой дыхательной недостаточности и летальным исходом [1, 3, 4]. Конечно же, массивность эмболии зависит от диаметра пораженных вен, и потому наибольшая опасность возникает при тромбозах подвздошно-бедренного сегмента, что, по данным ряда авторов, колеблется от 5 до 15% [5–7].

Что касается непосредственно тромбоэмболии легочной артерии, то на протяжении многих лет она сохраняет за собой третье место как причина смерти населения от сердечно-сосудистых заболеваний — после инфаркта миокарда и инсульта. Во всем мире ежегодно от ТЭЛА погибает около 0,1% населения [2, 8]. Если выделять количество людей, летальность которых приходится на ТЭЛА, развивающуюся на фоне тромбозов глубоких вен, то ежегодно регистрируется один человек из каждой тысячи [9, 10].

Надо отметить, что на сегодняшний день, несмотря на постоянное совершенствование консервативной терапии, в клинической практике встречаются пациенты с эмболоопасными формами тромбозов, когда необходимо прибегнуть к методам хирургической профилактики ТЭЛА. В настоящее время известны эндо- и экстравенозные устройства для создания «дозированных» препятствий в НПВ и ловушек для крупных эмболов.

Кава-фильтр относится к эндовенозным устройствам, его преимуществом большинство авторов считают малую инвазивность. Однако с течением времени накопились наблюдения об осложнениях данной методики как в раннем, так и в отдаленном периоде после установки кава-фильтра. В литературе описаны единичные попытки создания биоразлагаемых кава-фильтров из полигликолевой кислоты в эксперименте [11, 12]. Однако эти исследования, как сообщают авторы, имели несколько ограничений, таких как отсутствие информации о точном времени разложения материалов в кровотоке, методов динамического отслеживания изменений фильтра и необходимость внесения дополнительных изменений в конструкции фильтра для решения проблемы его миграции. Все это остается основными направлениями последующих исследований.

Параллельно и альтернативно эндоваскулярному методу развивалось создание экстравазальных устройств, установка которых осуществляется открытым хирургическим методом. К данному методу хирургической профилактики ТЭЛА относится клипирование нижней поллой вены специальной кава-клипсой, принципом которой является разделение просвета вены на равномерные коллекторы. Способы кава-клипирования в различных модификациях были достаточно широко апробированы

Н. А. Гордеевым и описаны в его диссертационной работе на соискание ученой степени доктора медицинских наук [13, 14]. Клипса изготавливалась из титановой или серебряной проволоки и имела в техническом плане ряд преимуществ, и прежде всего доступность. Опыты подтвердили, что клипса обеспечивает сохранение объемного кровотока, отсутствуют патологические изменения тканей в области клипирования. Положительными моментами данной операции также являлись возможность применения ее в любом хирургическом стационаре, отсутствие травматизации эндотелия, что особенно важно у пациентов с септическим состоянием, возможность выполнения предварительной тромбэктомии с последующим наложением кава-клипсы. Однако имеется существенный недостаток данного метода — сохранение инородного тела и частичного сужения просвета вены, а также повышение риска рецидива тромбоза глубоких вен. Решением этого вопроса может стать применение рассасывающихся экстравазальных приспособлений.

Материалы и методы. Выбор биосовместимого рассасывающегося материала. В результате поиска необходимого биосовместимого рассасывающегося материала для изготовления рассасывающейся кава-клипсы был подобран полигликолид-лактид (PGLA — синтетический рассасывающийся хирургический шовный материал, состоящий из сополимеров: гликолида — 90% и L-лактида — 10%), который обладает отличной эластичностью и обеспечивает высокую прочность, не обладает антигенными и пирогенными свойствами и при рассасывании вызывает слабовыраженную тканевую реакцию. Постепенное уменьшение прочности на разрыв и окончательное рассасывание нитей PGLA происходит путем гидролиза в месте имплантации, при котором полимер распадается на гликолевую и молочную кислоту. Абсорбция начинается с потери прочности на растяжение, за которой следует потеря массы: 80% первоначальной прочности сохраняется до 14 дней со дня имплантации, 25% массы рассасывается за 4 недели, а полностью рассасывание практически завершается между 56–70-ми сутками.

В связи с этим приобретены катушки с намотанными нитями из PGLA диаметром 1,75 мм и длиной 77 метров (рисунок 1).



Рисунок 1. Катушка филамента из PGLA для 3D-печати

Экспериментальные животные. Всего в исследование включены следующие лабораторные животные: 49 беспородных крыс, 6 беспородных мышей и 3 особи морских свинок.

С целью морфологического исследования при имплантации рассасывающейся кава-клипсы, а также определе-

ния сроков рассасывания клипсы в исследование включено 25 лабораторных животных: самцы и самки беспородных крыс в возрасте от 12 до 15 месяцев, весом 200–230 грамм. Животные были разделены на 5 групп в зависимости от сроков выведения из эксперимента для дальнейшего морфологического исследования (таблица 1).

Таблица 1

Распределение экспериментальных животных для морфологического исследования на группы (n=25)

Группа животных	Сроки выведения из эксперимента, дней	Количество
Имплантация рассасывающейся клипсы на каудальную вену	7	5
	14	5
	21	5
	30	5
	60	5

Оценка токсикологических показателей безопасности рассасывающейся кава-клипсы проводилась на 24 беспородных крысах, 6 беспородных мышах и 3 особях мор-

ских свинок. Все животные распределены по группам в зависимости от методов токсического воздействия (таблица 2).

Таблица 2

Распределение экспериментальных животных для токсикологического исследования на группы (n=33)

№	Сведения о токсичности	Вид животного	Количество
1.	Острая токсичность	Беспородные крысы	6
		Беспородные мыши	6
2.	Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз	Морские свинки	3
3.	Кумулятивные свойства	Беспородные крысы	12
4.	Изучение сенсibilизирующего действия	Беспородные крысы	6

Опытные группы для испытания образцов формировались из однородных по массе животных (разница в массе не более 10–20%) с нормальным состоянием глаз, шерстного покрова и кожи.

Метод изготовления клипс. Методом изготовления экспериментальных клипс была выбрана печать на 3D-принтере. Принцип 3D-печати по любой существующей технологии — это создание объемных объектов из совокупности плоских слоев. Цифровая модель изделия разделяется на слои специальной программой — слайсером, а принтер печатает эти слои, один на другом, составляя из них трехмерный объект.

Изготовление разработанных рассасывающихся кава-клипс проводилось путем предварительного 3D-моделирования в компьютерной программе Autodesk 3DsMax и Autodesk Maya, а затем печати их на 3D-принтере Picaso Designer X Pro (2018 год).

Опытные образцы окончательной модели рассасывающейся кава-клипсы подвергались физико-механическим испытаниям на машине для испытаний на растяжение Star-50.

Метод упаковки и стерилизации после изготовления клипс — этилен оксидная (газовая) стерилизация. Микробиологические испытания на стерильность проводились в тиогликолевой среде при температуре 37 °C и среде Сабуро при температуре 22 °C.

Метод проведения экспериментального исследования. Все животные оперированы в условиях отделения экспериментальной хирургии РНЦЭМП. Операции проводились с использованием операционной лупы Carl Zeiss “EyeMag Smart” 2,5x/450. После предварительной под-

готовки и согласно требованиям гуманного обращения с экспериментальным животным под общей анестезией парами изофлюрана производилась срединная лапаротомия и имплантация предварительно изготовленных рассасывающихся клипс из PGLA для эксперимента на каудальную вену.

Метод морфологического исследования рассасывающейся кава-клипсы. Для микроскопического исследования вырезались кусочки ткани из зоны наложенной клипсы. После фиксации ткани в 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH 7,2–7,4) материал проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в парафин по методу З. Лойда и соавт. (1982). После этого изготавливали серийные срезы толщиной 4–5 мкм на ротационном микротоме Accu-cut SRM (Sakura, Япония). Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином на аппарате Tissue-Tek Plus (Sakura, Япония). Изучение микропрепаратов для определения качественных изменений микроструктуры проводилось на микроскопе Axioskop 40 (ZEISS, Германия) с фиксацией изображения на камеру ProgRes CT3.

Метод токсикологической оценки параметров безопасности рассасывающейся кава-клипсы. Учитывая, что к возможным побочным эффектам, возникающим при использовании медицинской продукции, относятся общетоксическое действие, раздражение слизистых оболочек и аллергическая реакция, в условиях профилактической токсико-гигиенической лаборатории Управления санитарно-эпидемиологического надзора Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан проведена оценка токсиколо-

гических показателей безопасности рассасывающейся кава-клипсы в соответствии с нормативно-методической документацией: ГОСТ 32644 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности», МР № 012-3/0312 «Методическое руководство по проведению токсикологических исследований пищевых и биологически активных добавок к пище в эксперименте на животных» и ГОСТ 32641 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном пероральном поступлении вещества на грызунах. 28-дневный тест». Оценка сенсибилизации проводилась в соответствии с ГОСТ 32375 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке кожной сенсибилизации».

Биохимические анализы крови проводили на анализаторе полуавтоматическом биохимическом CYAN Smart с программным обеспечением (Cypress Diagnostics, Бельгия) по стандартным методикам [аспартатаминотрансфераза — АСТ, аланинаминотрансфераза — АЛТ, щелочная фосфатаза (alkaline phosphatase) — ALP, общий белок — наборы реактивов (Cypress Diagnostics, Бельгия)], гематокрит определяли на гематокритной центрифуге (Cypress Diagnostics, Бельгия), развернутый анализ периферической крови проводили в камере Горяева.

Дизайн испытания: для испытания готовили водную вытяжку в дистиллированную воду из кава-клипсы в соотношении объема 1:2, выдерживая в течение 24 часов в термостате при температуре 37°C.

Опытные животные получали одинаковую дозу в мг/кг на массу водной вытяжки из кава-клипсы в пределах часов наблюдения, животные контрольной группы при изучении кумулятивных свойств получали адекватную дозу дистиллированной воды. Кормление животных осуществляли через 3 часа после введения дозы (5 мл).

Для оценки действия на слизистые вытяжку вводили в конъюнктивальный мешок морским свинкам (правый глаз — опыт, левый — контроль). О наличии и выраженности раздражающего действия на слизистые глаз каж-

дого изучаемого образца судили по изменению функционального состояния слизистых глаз животного (появление покраснения и/или отека) при внесении в конъюнктиву глаза водной вытяжки из кава-клипсы.

Сенсибилизирующий эффект оценивали открытым аппликационным способом. Вытяжку дозировали по 0,05 см³ на марлевые тампоны, размещенные на полиэтиленовых накладках, которые закрепляли на «окошке», животное помещали в станок ограничивающего движения. На контрольное кожное «окошко» аналогично наносили дистиллированную воду в том же количестве. Время экспозиции — 4 часа, ежедневно наносили вытяжку повторно, затем через 10 суток наносили каплю свежеприготовленной вытяжки на место аппликации и, проведя скарификатором через нее, через 24 и 48 часов наблюдали реакцию.

На протяжении эксперимента регистрировали изменения общего состояния, двигательной активности, состояние шерстного и кожного покровов, а также поведенческие реакции животных.

В ходе эксперимента регистрировали гибель животных, сроки ее наступления, клинические симптомы интоксикации. По летальным эффектам предполагалось рассчитать среднесмертельную дозу для водной вытяжки из рассасывающейся кава-клипсы, при субхроническом воздействии — интегральные показатели состояния животных, при оценке воздействия на слизистую глаз определяли индекс раздражительного действия, при скарификационной пробе рассчитывали индекс сенсибилизации.

Клинические признаки фиксировали ежедневно в течение акклиматизации и через 1, 2, 3 и 4 часа после ввода дозы в 1-й день, далее, в зависимости от проявления клинических признаков токсичности, 1 раз ежедневно в течение всего периода наблюдения. Все отклонения фиксировались.

Результаты исследования. *Рассасывающаяся кава-клипса* представляет собой одинарную клипсу из двух упруго соединенных браншей, изготовленную из полигликолид-лактида путем предварительного 3D-моделирования и печати на 3D-принтере при температуре плавления 230°C (рисунок 2).

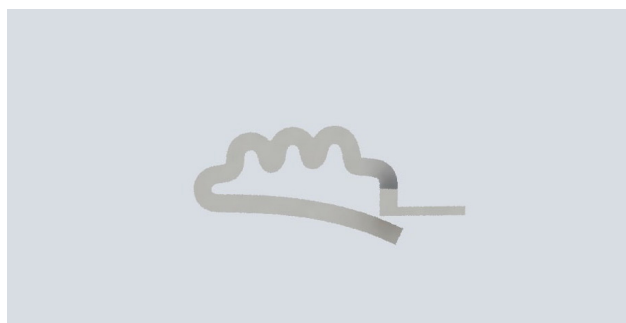


Рисунок 2. 3D-моделирование клипсы

Верхняя бранша имеет волнообразно изогнутый участок с П-образным крючком на одном конце. Нижняя бранша устройства имеет дугообразную форму, повторяющую изгиб передней поверхности тела поясничного позвонка, конец которого предназначен для сцепления с концевым участком верхней бранши для смыкания клипсы.

Благодаря такому решению достигнут технический результат не только в виде снижения времени подготовки

(выделения) вены для наложения клипсы, минимизации повреждения поясничных вен за счет меньшей мобилизации участка вены для наложения клипсы, но и возможности биораспада кава-клипсы не ранее 22-х суток после ее установки, то есть после исчезновения риска тромбоэмболических осложнений, с целью восстановления просвета вены, избавления организма от инородного тела и уменьшения риска рецидива тромбоза глубоких вен.

После 3D-моделирования окончательная модель рассасывающейся кава-клипсы выполнена из рассасываю-

щегося материала PGLA путем печати на 3D-принтере при температуре плавления 230 °C (рисунок 3).

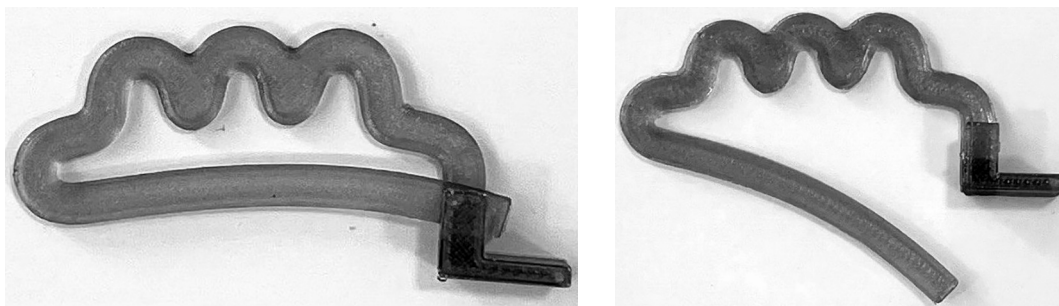


Рисунок 3. Рассасывающаяся кава-клипса из PGLA

По результатам физико-механических испытаний опытных образцов окончательной модели рассасывающейся кава-клипсы разрывная нагрузка составила 10 Н, что достаточно для НПВ, учитывая отсутствие в ней пульсирующего кровотока. Изготовленная окончательная модель рассасывающейся кава-клипсы запатентована Агентством по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан (№ FAP 02238, зарегистрирован 27.02.2023).

Рассасывающиеся клипсы для экспериментального исследования на лабораторных животных. С целью решения поставленных задач для проведения эксперимен-

тальных исследований на лабораторных животных (крысах) на 3D-принтере при температуре плавления 230 °C были изготовлены V-образные клипсы малого размера, учитывая анатомические особенности лабораторных животных (диаметр каудальной вены крыс менее 1,5 мм) (рисунок 4). В последующем клипсы были помещены в стерильную упаковку, произведена этилен оксидная (газовая) стерилизация клипс (рисунок 5).

По результатам микробиологических испытаний в обеих средах испытуемый материал после описанного метода стерилизации соответствовал параметру «стерильно».

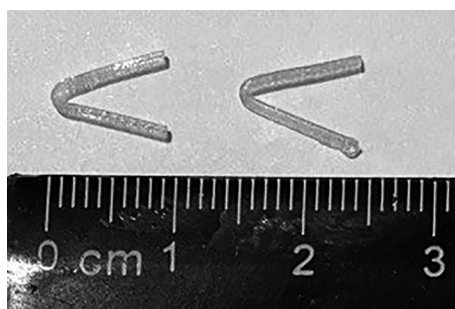


Рисунок 4. V-образные клипсы из PGLA

Результаты оценки токсикологических показателей безопасности рассасывающейся кава-клипсы. За время проведения эксперимента летальных исходов среди подопытных животных не наблюдалось. Клинические признаки интоксикации за период проведения эксперимента также отсутствовали. В течение всего эксперимента животные опытных групп прибавляли в массе, степень прироста массы тела экспериментальных животных достоверно не отличалась от таковой у животных контрольной группы. **Заключение.** Проведенные испытания показали, что водная вытяжка в дистиллированную воду из рассасывающейся кава-клипсы не оказывает системного токсического действия, не вызывает раздражения слизистых оболочек глаза (Igг — 0 баллов) и не обладает сенсибилизирующим эффектом (Is — 0 баллов). Следовательно, Управлением санитарно-эпидемиологического надзора Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан выдано заключение, что рассасывающаяся кава-клипса, изготовленная из рассасывающегося медицинского материала PGLA, соответствует требованиям безопасности.

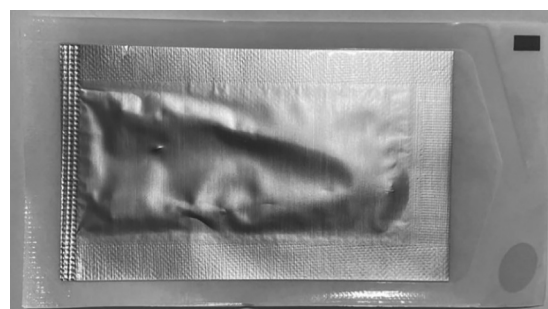


Рисунок 5. Стерильная упаковка

Результаты морфологического исследования после установки рассасывающихся клипс у лабораторных животных. Экспериментальным животным под общей анестезией парами изофлюрана производилась срединная лапаротомия длиной до 3 см. После обкладывания краев раны стерильными салфетками устанавливался ранорасширитель, петли кишечника извлекались из брюшной полости и укладывались справа от операционной раны. Острым и тупым путем выделялась нижняя полая вена ниже уровня впадения почечных вен (рисунок 6).

После освобождения вены из сращений в пределах сегмента 2–5 мм устанавливалась клипса соответствующего размера, изготовленная на 3D-принтере из рассасывающегося материала PGLA. Длина браншей клипсы до 8 мм, угол раскрытия до 30°. После установки клипсы концы ее сближались до частичного смыкания просвета вены (рисунок 7). Необходимый зацеп концов клипсы обеспечивался путем фиксации приближенных концов браншей в толщу тканей. Производилось ушивание операционной раны.



Рисунок 6. Выделение нижней полой вены

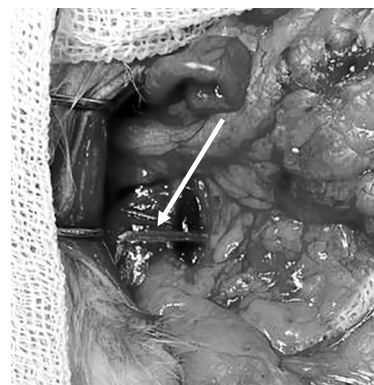


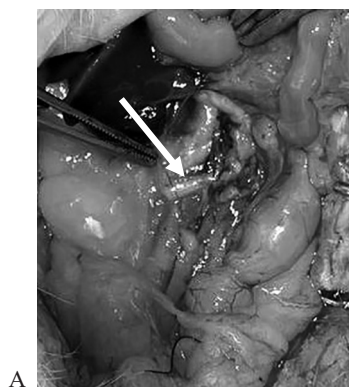
Рисунок 7. Момент установления клипсы из рассасывающегося материала PGLA (стрелкой указана клипса)

Для достижения цели и решения поставленных задач проведены макро- и микроскопические исследования каудальной полой вены крыс в различные сроки после наложения кава-клипсы. Животных выводили из эксперимента на 7, 14, 21, 30 и 60-е сутки после операции путем передозировки изофлюраном и оценивали макро- и микроскопические реакции тканей на установленный имплантат. Динамика морфологических изменений каудальной полой вены и прилежащих тканей при использовании рассасывающейся клипсы выглядит следующим образом (рисунки 8–12).

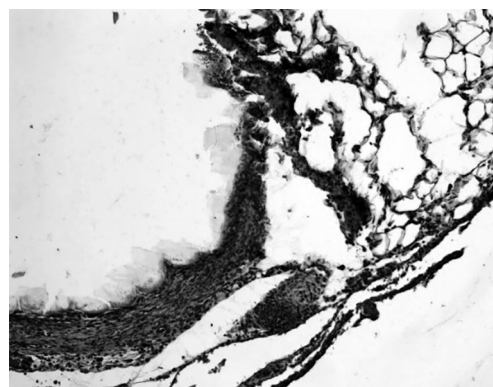
При макроскопическом исследовании наличия свободной жидкости в брюшной полости, выраженного спаечного процесса в передней стенке брюшной полости и на поверхности заднего листка брюшины не выявлено ни в одной группе. При исследовании внутренних орга-

нов изменения отсутствовали. После мобилизации места наложения рассасывающейся клипсы было установлено, что у всех животных первых четырех групп дислокации клипсы не было, клипса на данных сроках сохранила свою заданную форму, а в 4-й группе отмечалась ломкость ее браншей при взятии клипсы пинцетом. В 5-й группе у всех животных клипсы полностью рассосались. При ревизии каудальной полой вены во всех группах тромбоза не выявлено, не визуализировались также паравазальные гематомы, пролежни и перфорации стенок.

Сопоставление микроскопических изменений, выявленных в пяти группах исследования: на 7, 14, 21, 30 и 60-е сутки после установки клипсы на венозный ствол, — наглядно демонстрирует нарастание воспалительного процесса в первых трех группах.



А

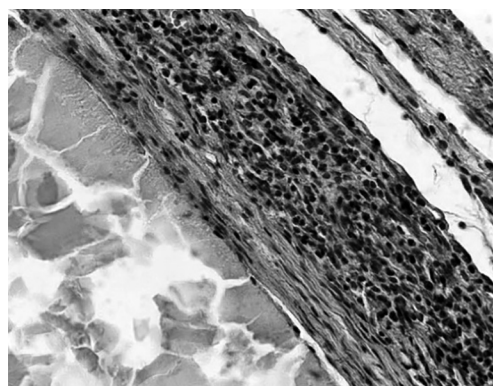


Б

Рисунок 8. Группа 1 (7-е сутки после наложения клипсы): А — забрюшинное пространство и клипса на каудальной полой вене; Б — воспалительная инфильтрация стенки и прилежащей жировой ткани (увеличение объектива 10, окуляр 10)



А



Б

Рисунок 9. Группа 2 (14-е сутки после наложения клипсы): А — забрюшинное пространство и клипса на каудальной полой вене; Б — воспалительная инфильтрация адвентиции и медики (увеличение объектива 10, окуляр 10)

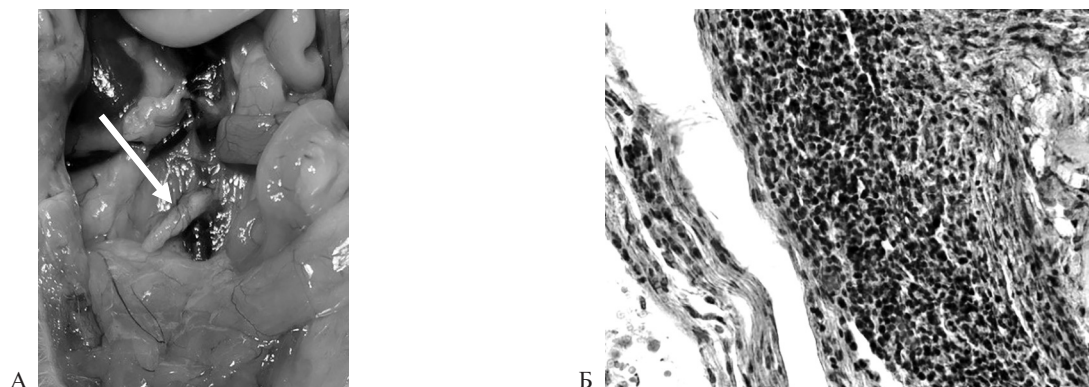


Рисунок 10. Группа 3 (21-е сутки после наложения клипсы): А — забрюшинное пространство и клипса на каудальной полой вене; Б — тотальная воспалительная инфильтрация слоев стенки и незрелая грануляционная ткань в адвентиции сосуда (увеличение объектива 10, окуляр 10)

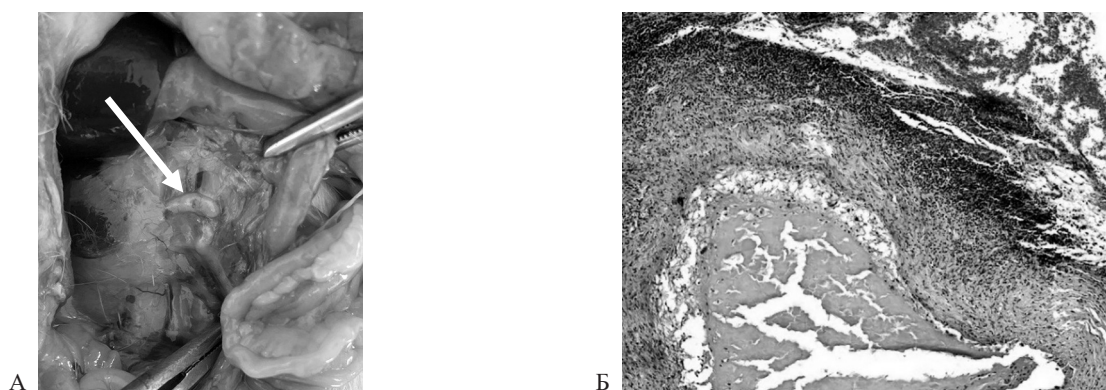


Рисунок 11. Группа 4 (30-е сутки после наложения клипсы): А — забрюшинное пространство и клипса на каудальной полой вене; Б — грануляционная ткань в адвентиции сосуда и прилежащей ткани (увеличение объектива 40, окуляр 10)

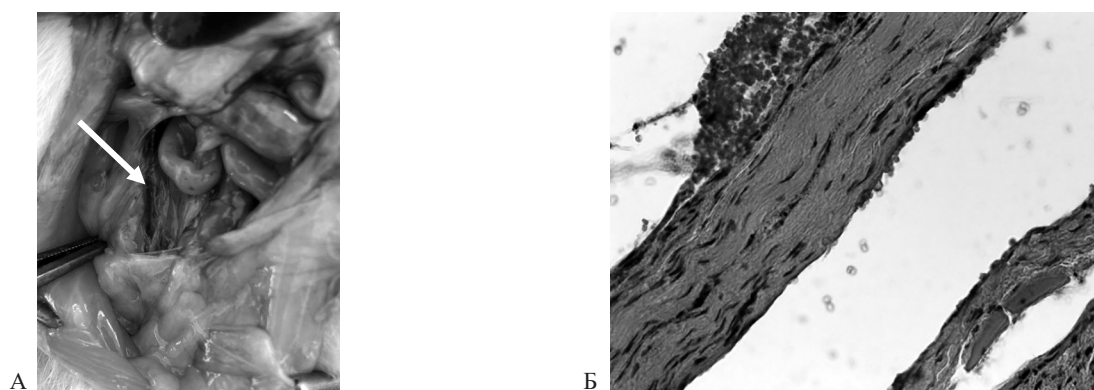


Рисунок 12. Группа 5 (60-е сутки после наложения клипсы): А — забрюшинное пространство и каудальная полая вена с отсутствием клипсы; Б — замещение слоев стенки соединительной тканью с сохранением структуры эндотелия (увеличение объектива 40, окуляр 10)

При этом достаточно интересным является особенность распределения воспалительного инфильтрата. Если в первые 7–14 дней инфильтрат распространяется практически во всех слоях стенки и диффузно в прилежащей ткани, то к 21–30-м суткам инфильтрат занимает наружный (*tunica adventitia*) и средний (*tunica media*) слои стенки сосуда, а в прилежащей ткани отмечается его преимущественно очаговое расположение. Замещение зоны воспаления соединительной тканью в стенке сосуда и прилежащей клетчатке достигает максимума к 60-м суткам. Деформация сосуда сохраняется к 30-м суткам и практически не меняется до 60-х суток. Во всех группах исследования структура эндотелия сохранена, изменений эндотелия и пристеночных тромбозов не выявлено.

Обсуждение. Подобранный рассасывающийся материал и технология изготовления рассасывающейся кава-клипсы позволяют разработать и другие имплантаты для применения в различных сферах хирургии. Разработанная технология изготовления рассасывающейся кава-клипсы стандартизирует и значительно упрощает ее производство. Полученные результаты исследования будут способствовать расширению арсенала хирургической профилактики ТЭЛА при эмболоопасных тромбозах илюокавального сегмента, а рассасывание кава-клипсы позволит восстановиться просвету сосуда после исчезновения риска тромбоэмболических осложнений, что снизит риск рецидива тромбоза глубоких вен и уменьшит степень проявления хронической венозной недостаточности. Не-

посредственно метод клипирования НПВ может выполняться через малотравматичный внебрюшинный доступ, что особенно важно у больных с тромбозами системы НПВ на фоне септического состояния. Предложенный материал и размеры рассасывающейся кава-клипсы уменьшают риск травматизации стенки вены по сравнению с металлической клипсой. Этот метод не требует также дорогостоящего и высокотехнологического оборудования и может использоваться не только в специализированных центрах, но и в общехирургических стационарах.

Выводы. В результате изучения и поиска необходимого биосовместимого материала для изготовления рассасывающейся кава-клипсы был выбран полигликолид-лактид (PGLA), который имеет высокую прочность, не обладает антигенными и пирогенными свойствами, а при рассасывании вызывает лишь слабовыраженную тканевую реакцию. Разработаны модель кава-клипсы из синтетического рассасывающегося материала и метод ее изготовления путем предварительного 3D-моделирования и печати на 3D-принтере. Метод стерилизации полученных клипс — этилен оксидная (газовая) стерилизация.

По результатам проб испытуемый материал соответствовал параметру «стерильно». По результатам физико-механических испытаний разрывная нагрузка составила 10 Н, что достаточно для НПВ с учетом отсутствия в ней пульсирующего кровотока. Оценка токсикологических показателей безопасности рассасывающейся кава-клипсы показала, что клипсы соответствуют имеющимся требованиям безопасности. Морфологические исследования локальных изменений у экспериментальных животных в зоне установки рассасывающейся кава-клипсы показали, что при макроскопическом исследовании во всех 5 группах признаков тромбоза вены, перифлебита, также пролежней и перфорации стенок не наблюдалось. Признаки деградации клипсы отмечались на 30-е сутки эксперимента, а уже на 60-е сутки отмечено ее полное рассасывание. Сопоставление микроскопических изменений, выявленных в пяти группах исследования, наглядно демонстрирует течение обычного воспалительного процесса в окружающих тканях и стенке сосуда, замещение зоны воспаления соединительной тканью и отсутствие пристеночных тромбозов и изменений структуры эндотелия.

Литература

1. Цибульский Н. А., Фролова Э. Б., Абдрахманова А. И., Тухватуллина Г. В. Современные проблемы патогенеза и диагностики тромбоэмболии легочной артерии // *Практическая медицина*. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 8–12.
2. Wendelboe A., McCumber M., Hylek E. M., Buller H., Weitz J. I., Raskob G. Global public awareness of venous thromboembolism. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day // *J. Thromb. Haemost.* – 2015. – Т. 13, № 8. – С. 1365–1371.
3. Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Кириенко А. И. Массивная эмболия легочных артерий. – [Б. м.] : Медицина, 1990. – 336 с.
4. Kline J. A., Kabrheh C. Emergency Evaluation for Pulmonary Embolism, Part 1: Clinical Factors that Increase Risk // *J. Emerg. Med.* – 2015. – Т. 48, № 6. – С. 771–780. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.040
5. Игнатъев И. М., Акчурин Ф. Р., Заночкин А. В., и др. Опыт лечения флотирующих тромбозов в системе нижней полой вены // *Флебология*. – 2011. – № 4. – С. 44–51.
6. Хаджибаев А. М., Асамов Р. Э., Хамидов Б. П., Исамухамедов Ш. Ш., и др. Диагностика и выбор тактики лечения у больных с тромбозами системы нижней полой вены // *Проблемы клинической медицины*. – 2007. – Т. 1, № 9. – С. 67–73.
7. Шулуто А. М., Крылов А. Ю., Османов Э. Г. Антикоагулянтная терапия в лечении острых проксимальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей // *Хирургия*. – 2011. – № 1. – С. 52–55.
8. Heit J. A. Epidemiology of venous thromboembolism // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Т. 12. – С. 464–474.
9. Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – Т. 24, № 6. – С. 103–108.
10. Дорохина К. Р., Хромцова О. М., Фоминых М. И. Распространенность тромбоэмболии легочной артерии в разных странах мира // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2019. – Т. 14, № 6. – С. 48–53.
11. Zhang F., Li H., Liang G., Zhang H. Development and evaluation of a new biodegradable vena cava filter in a canine model // *Asian Journal of Surgery*. – 2017. – Т. 40, № 1. – С. 12–16.
12. Гущенко Л. В., Шарафеев А. З., Щепочкин В. А. Саморастворимый кава-фильтр. Компания ООО «ИК «Современные технологии», 2014. – URL: <https://navigator.sk.ru/orn/1120757>
13. Гордеев Н. А. Хирургическая профилактика тромбоэмболии легочной артерии при подвздошно-бедренных флеботромбозах : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.44. – Санкт-Петербург, 1997. – 256 с.
14. Гордеев Н. А., Седов В. М., Баллюзек Ф. В., Мясникова М. О., Хон А. Э., Юрлов В. В., Шабанова Н. А. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии клипированием нижней полой и подвздошных вен: показания, техника, ближайшие и отдаленные результаты // *Новости хирургии*. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 157–164.

Сведения об авторах

Муминов Шухрат Манапович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии сосудов с микрохирургией РНЦЭМП

Адрес: 100081, Узбекистан, г. Ташкент, Кичик Халка Ёли, 2; телефон +998 71 150-46-00, электронная почта mshm22@mail.ru

Ким Дмитрий Львович, PhD, сосудистый хирург, ассистент кафедры хирургических болезней № 2 Ташкентского государственного медицинского университета

Электронная почта dk.lvovich@gmail.com

Хамидов Бахтияр Пулатович, канд. мед. наук, сосудистый хирург отделения хирургии сосудов с микрохирургией РНЦЭМП

Электронная почта uzmedicine@mail.ru

Вервекина Татьяна Анатольевна, PhD, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии РНЦЭМП

Электронная почта uzmedicine_Pat@mail.ru

Хахимов Анвар Баходирович, сосудистый хирург отделения хирургии сосудов с микрохирургией РНЦЭМП

Электронная почта uzmedicine_Em@mail.ru