

Лечење инфекције васкуларне протезе заменом *in situ* артеријским хомографтом – рани постоперациони и дугорочни резултати код 18 болесника

Синиша Пејкић¹, Ненад Јаковљевић¹, Илија Кузмановић¹, Мирослав Марковић^{1,2}, Слободан Цветковић^{1,2}, Илијас Чинара^{1,2}, Душан Костић^{1,2}, Живан Максимовић^{1,2}, Лазар Давидовић^{1,2}

¹Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Инфекција графта се убраја у најтеже компликације у васкуларној хирургији. Лечење је нестандардизовано и праћено високим стопама смртности и губитка екстремитета. Једна од терапијских могућности је директна (*in situ*) замена инфицираног графта хомологом артеријом.

Циљ рада Циљ ове проспективне клиничке студије био је да се испита успешност замене инфициране васкуларне протезе артеријским хомографтом *in situ*.

Методе рада Осамнаест болесника с инфекцијом синтетског васкуларног графта лечено је у периоду 2002–2005. године у Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Србије делимичним или потпуним одстрањивањем протетског материјала и новом реконструкцијом кадаверичним артеријским сегментом, очуваним методом хипотермије у пуферованом електролитном раствору са додатком антибиотика.

Резултати Код 14 мушкараца и четири жене (просечне старости од 62 године), осам аортних и десет периферних артеријских инфицираних протеза делимично је или потпуно замењено хомографтом. У раном постоперационом периоду стопа морталитета била је 27,8%, а стопа ампутације 22,2%. На лош терапијски резултат (ампутација или смртни исход) значајно су утицали: инфекција изразито вирулентним узрочницима и заступљеност системских знакова инфекције (септично стање) у преоперационој клиничкој слици. Од 13 дугорочно надгледаних болесника (просечно 47 месеци), код три се развила анеуризма хомографта која је захтевала експлантацију. Задовољавајући резултат лечења остварен је периоперационо код 50%, а дугорочно код 33,3% оперисаних болесника.

Закључак Ресекција инфициране васкуларне протезе и секундарна реконструкција хомографтом *in situ* успешна је при ограниченој и мање вирулентној, екстракавитарној протетској инфекцији. Хомографт може послужити као привремено решење до санације инфекције и коначне замене трајнијим материјалом, али је потребан појачани постоперациони надзор.

Кључне речи: инфекција васкуларне протезе; замена *in situ*; артеријски хомографт

УВОД

Коришћење хомологног васкуларног графта као материјала за хируршку реконструкцију нативне аорте и периферних артерија убраја се у пресудне чиниоце који су у периоду после Другог светског рата омогућили развој хирургије крвних судова [1, 2].

С појавом и усавршавањем протетског материјала, хомографт је потиснут из рутинске употребе [1, 3]. У последње две деценије, међутим, васкуларни алогографт поново налази ширу клиничку примену, пре свега као директни супституциони материјал у ресекционо-реконструктивном лечењу *in situ* септичних васкуларних лезија (инфекција васкуларне протезе, микотичне анеуризме) [2, 4].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове проспективне, нерандомизоване клиничке студије био је испитивање успе-

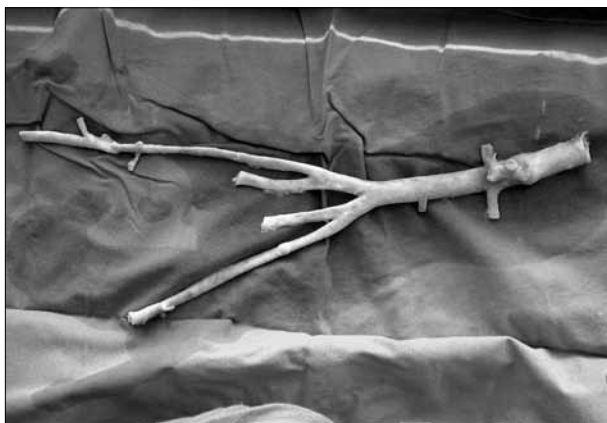
шности примене артеријског хомографта у лечењу протетске васкуларне инфекције *in situ*. Критеријуми терапијског успеха били су стопе операционог морталитета и ампутације екстремитета, учесталост поновне инфекције и дугорочних дегенеративних промена хомографта.

МЕТОДЕ РАДА

Од априла 2002. до септембра 2005. године у Клиници за васкуларну хирургију Клиничког центра Србије 18 болесника с инфекцијом синтетског васкуларног графта лечено је делимичним или потпуним одстрањивањем инфицираног протетског материјала и директном секундарном реконструкцијом свежом хомологом артеријом. Извођење студије одобрио је Етички комитет установе, а болесници су дали писану сагласност за учешће на основу претходног обавештења о врсти операције, очекиваним предностима и могућим ризицима.

Correspondence to:

Siniša PEJKIĆ
Klinika za vaskularnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Srbija
spejkic@gmail.com



Слика 1. Артеријски хомографт (аортоилијачни сегмент) непосредно по експлантацији, пре потапања у антибиотски презервациони раствор

Figure 1. Arterial allograft (aortoiliac segment) immediately after explantation, before being submerged into antimicrobial preservation solution



Слика 2. Реконструкција хомографтом *in situ* након потпуне ексцизије инфициране дакронске протезе у натколаној феморопоплитеалној позицији

Figure 2. Arterial allograft placed *in situ* after complete removal of the infected supragenicular femoropopliteal Dacron prosthesis



Слика 3. Контролни ангиографски снимак показује структурно очуван и проточан хомографт у левостраној илиофеморалној позицији 12 месеци по имплантацији ради лечења инфекције дакронског феморалног интерпоната

Figure 3. Control angiography reveals patent and structurally intact arterial allograft in the left iliofemoral region 12 months after implantation as a substitute for the infected femoral interpositional Dacron prosthesis

Добијање, чување и припрема хомографта

Хомоартеријски графт експлантиран је у обдукционој сали Института за судску медицину с кадавера одговарајућих особина и у складу с важећом законском регулативом у року од 24 сата *post mortem* (Слика 1). Експлантирани сегмент потапан је у Рингеров раствор (350 ml) са додатком три антибиотика (цефтриаксон 1 g, метронидазол 500 mg, амикацин 500 mg), једног антимицотика (флуконазол 250 mg) и раствора натријум-бикарбоната (8,4%, 8 ml), у којем је чуван на температури од 4°C до тренутка употребе, најмање 24 сата, а најдуже 30 дана. Имајући у виду клинички контекст, имунолошка компатибилност није узета у обзир, нити је примењивана адјувантна имуносупресија.

Хируршка техника имплантације хомографта

Болесници с активним или претећим крварењем као манифестацијом инфекције графта оперисани су хитно, а остали у убрзаном селективном поступку – након завршетка дијагностике, периода антибиотске терапије и обезбеђивања хомографта. После ексцизије инфицираног протетског сегмента и дебридмана, нова реконструкција извођена је *in situ* хомографтом (Слика 2). У погледу завршне припреме хомографта и операционе тактике и технике, следили смо препоруке Фогта (Vogt) и сарадника [5]: тзв. *two-team approach* (у преводу: приступ два тима), подвезивање бочних грана полипропиленским шавом, избегавање тензије на анастомозама, терминотерминална анастомоза с нативним артеријама или солидно инкорпорираним остацима протезе продужним полипропиленским шавом, и др. Операције су завршаване лаважом, дренажом и вишеслојним затварањем неинфицираних рана, док су инфициране ране дебридирале и препуштане санацији *per secundam*.

Постоперационо праћење, прикупљање и обрада података

Физикални преглед и дуплекс ултрасонографија хомографта рутински су вршени месец дана и три месеца након болничког лечења, а затим сваких шест месеци. Контролна ангиографија извођена је селективно, у нејасним или компликованим случајевима (Слика 3). Током хоспитализације и амбулантних контролних прегледа у стандардизовани формулар уписивани су основни епидемиолошки подаци, као и релевантни подаци о примарној реконструкцији, особеностима протетске инфекције и исходу њеног лечења хомографтом. У статистичкој анализи разлика између просечних вредности нумеричких података испитана је Студентовим *t*-тестом, а разлика у учесталости атрибутивних обележја χ^2 -тестом. Нулта хипотеза прихватана је на нивоу вероватноће већем од 0,05 ($p > 0,05$).

РЕЗУЛТАТИ

Од 18 болесника (Табела 1), просечне старости од 62 године (41–81 година), било је 14 мушкараца (77,8%) и четири жене (22,2%). Инфекцијом је било захваћено осам аортних (44,4%) и десет периферних артеријских протеза (55,6%), и то 17 дакронских (94,4%) и једна политетрафлуороетиленска (PTFE, 5,6%). Индикације за примарну реконструкцију биле су: оклузивна болест код 12 болесника (66,7%), анеуризматска код пет (27,8%) и терминална инсуфицијенција бубрега код једног болесника (5,6%). Најчешћи тип примарне реконструкције био је аортобифеморални бајпас, који је постављен код осам болесника (44,4%). Протетска инфекција се развила „акутно“ (у прва четири месеца) код 12 болесника (66,7%), док су се код шест (33,3%) клиничке манифестације „хроничне“ инфек-

ције графта испољиле „метахроно“. Просечан интервал од имплантације до постављања дијагнозе протетске инфекције био је 11 месеци (од једног месеца до 96 месеци).

Међу факторима ризика инфекције графта, индизија у пределу препоне установљена је код 15 болесника (83,3%), инфекција хируршке ране развила се код 10 (55,6%), а лимфореја или хематом ране код три болесника (16,7%). Ишемијска некротична лезија била је индикација за примарну реконструкцију код пет болесника (27,8%), а четворо испитаника је поново оперисано (22,2%). Дијабетес је дијагностикован код седам болесника (38,9%).

Најчешћа локализација протетске инфекције била је препона, код 11 болесника (61,1%), а најчешћа манифестација инфекција хируршке ране трећег степена по Силађију (*Szilagy*) [6]. Акутна клиничка слика у виду

Табела 1. Релевантни подаци о примарној реконструкцији, протетској инфекцији и њеном лечењу директном заменом хомографтом
Table 1. Relevant data regarding primary reconstruction, prosthetic infection and its management by arterial allograft replacement

P. Br. No.	Пол и старост (године) Gender and age (years)	Примарна индикација Primary indication	Примарна реконструкција Primary reconstruction	Инкубација (месеци) Incubation (months)	Место Location	Клиничка слика Presentation	Дијагноза Diagnosis	Узročник Bacteriology	Процедура ("хитна") Procedure ("urgent")	Рани исход Early outcome	Клиничко праћење (месеци) Follow-up (months)	Дугорочни резултат Long-term result
1	♂ 52	FPO IV	F-P(s) Dac.	18	Наколеница Thigh	Abscessus ↑Leu	Bact., DU arteriog.	MRSA	Exc. compl. re-F-P(s)	Без компл. W/o compl.	16	Ex. (IM)
2	♂ 55	AIO III	A-I-P(s) Dac.	<1	Препона Groin	Sz III ↑Leu, febr.	Bact., DU arteriog.	MRSA, Enterococcus	Exc. compl. AFF+F-P(s)	Ex. (sepsis)	-	-
3	♀ 81	An AFS rupt.	Interp. Dac.	<1	Наколеница Thigh	Sz III	Bact., DU op. expl.	Неидентификован Unidentified	Exc. compl. re-interp.	Без компл. W/o compl.	46	PA HG
4	♂ 41	An. AFC rupt.	Interp. Dac.	<1	Препона Groin	Sz III ↑Leu	DU arteriog.	MSSA	Exc. compl. re-interp.	Без компл. W/o compl.	48	PA HG
5	♂ 68	AAA	All Dac.	<1	Ретроперитонеум Retroperitoneum	GIH (AEF) ↑Leu	Expl.	Неидентификован Unidentified	*Exc. compl. All+sut.Dd	Ex. (re-AEF... reop... sepsis)	-	-
6	♂ 68	AIO IIb	AFF Dac.	96	Препона Groin	Anast. PA ↑Leu, febr.	Expl.	KNS	*Exc. part. limb-APF	Без компл. W/o compl.	93	Без компл. W/o compl.
7	♂ 69	AIO III	AFF Dac.	<1	Препона Groin	Sz III	Bact., DU arteriog.	MSSA	Exc. part. limb-AFC	Без компл. W/o compl.	9	Ex. (IM)
8	♀ 68	An. AFC rupt.	Interp. Dac.	<1	Препона Groin	Hemor. ↑Leu, febr.	Expl. bact.	MRSA, E. coli, Pseudom. aer.	*Exc. compl. AIE-APF	Ex. (hemor... lig. HG... amp.)	-	-
9	♂ 76	AIO IV	AFF+F-P(s) Dac.	<1	Препона Groin	Sz III ↑Leu	Bact., DU arteriog.	MRSA, Pseudom. aer.	Exc. part. limb-P(s)	Ex. (hemor... lig. HG... amp.)	-	-
10	♂ 66	AIO IV	AFF Dac.	6	Препона Groin	Graft thrombosis	Arteriog. expl. bact.	KNS	*Exc. part. limb-APF	Без компл. W/o compl.	85	Без компл. W/o compl.
11	♀ 75	FPO III	F-P(s) Dac.	<1	Препона Groin	Sz III ↑Leu	Bact., DU arteriog.	MRSA, Enterococcus	Exc. compl. re-F-P(s)	Amp. (hemor... lig. HG)	82	Стабилан Unchanged
12	♂ 41	ХИБ CRF	A-V graft PTFE	48	Подлактица Forearm	Graft PA	Bact., DU op. expl.	Неидентификован Unidentified	Exc. part. interp.	Без компл. W/o compl.	4	PA HG
13	♂ 74	FPO III	F-P(s) Dac.	7	Препона Groin	Fistula	Bact., DU arteriog.	MSSA	Exc. part. re-F-P(s)	Без компл. W/o compl.	6	HG thrombosis
14	♀ 44	AIO III	I-F Dac.	<1	Препона Groin	Sz III ↑Leu, febr.	Bact., DU arteriog.	MRSA, Acinetobacter, Enterococcus	Exc. compl. I-F-P(s)	Ex. (thrombect... hemor... lig. HG)	-	-
15	♂ 55	An. AFS rupt.	Interp. Dac.	<1	Наколеница Thigh	Sz III	Bact., DU arteriog.	MSSA	Exc. compl. re-interp.	Amp. (hemor... lig. HG)	75	Стабилан Unchanged
16	♂ 65	FPO IV	F-P(s) Dac.	<1	Наколеница Thigh	Sz III ↑Leu, febr.	Bact., DU arteriog.	MSSA, Enterococcus, C. albicans	Exc. compl. re-F-P(s)	Amp. (hemor... lig. HG)	49	Ex. (Ca. coli)
17	♂ 59	FPO III	F-P(s) Dac.	<1	Препона Groin	Sz III ↑Leu, febr.	Bact., DU arteriog.	MSSA	Exc. compl. re-F-P(s)	Amp. (hemor... lig. HG)	72	Стабилан Unchanged
18	♂ 67	AIO IV	AFF+F-P(s) Dac.	12	Препона Groin	Fistula ↑Leu	Bact., DU arteriog.	MSSA	Exc. part. limb-APF	Без компл. W/o compl.	24	Без компл. W/o compl.

FPO – феморопликатална оклузивна болест; **AIO** – аортоилијачна оклузивна болест; **IV, III, IIb** – клинички стадијуми хроничне оклузивне болести артерија доњих екстремитета према Фонтеновој подели; **An.** – анеуризма; **AAA** – анеуризма абдоминалне аорте; **rupt.** – руптурирана; **AFS** – *arteria femoralis superficialis*; **AFC** – *arteria femoralis communis*; **APF** – *arteria profunda femoris*; **ХБИ** – хронична инсуфицијенција бубрега; **F-P(s)** – феморопликатални супрагенуларни бајпас; **A-I-P** – аортоилиопликатални бајпас; **All** – аортобилијачни бајпас; **AFF** – аортобифеморални бајпас; **Interp.** – интерпозиција; **A-V** – артериовенски бајпас; **Dac.** – дакронска протеза; **ePTFE** – политетрафлуороетилен; **↑Leu** – леукоцитоза; **Sz III** – трећи стадијум инфекције операционе ране (после протетске артеријске реконструкције) према Силађијевој подели; **febr.** – фебрилно стање; **GIH** – гастроинтестинално крварење; **AEF** – аортоентерична фистула; **anast. PA** – анастомотична псеудоанеуризма; **hemor.** – хеморагија; **bact.** – бактериолошка дијагностика; **DU** – дуплекс-ултрасонографија; **arteriog.** – артериографија; **expl.** – хируршка експлорација; **MRSA** – метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*; **MSSA** – метицилин-сензитивни *Staphylococcus aureus*; **CNS** – коагулаза-негативне стафилококе; **Exc. compl.** – потпуна ексцизија (примарног протетског материјала); **Exc. part.** – делимична ексцизија; **sut. Dd** – сатура дуоденума; **limb** – крак (бифуркационе протезе); **без компл.** – без компликација; **Ex.** – *Exitus letalis*; **Amp.** – ампултација (доњег екстремитета); **lig. HG** – лигатура хомографта; **thrombect.** – тромбектомија; **IM** – *Infarctus myocardi*; **Ca. coli** – *Carcinoma coli*; **Стабилан** – после ампултације, без даљих компликација од стране резидуалног хомографта

FPO – femoropopliteal occlusive disease; **AIO** – aortoiliac occlusive disease; **IV, III, IIb** – Fontaine classification of clinical grades of chronic occlusive disease; **An.** – aneurysm; **AAA** – abdominal aortic aneurysm; **rupt.** – ruptured; **AFS** – *arteria femoralis superficialis*; **AFC** – *arteria femoralis communis*; **APF** – *arteria profunda femoris*; **CRF** – chronic renal failure; **F-P(s)** – femoropopliteal supragenicular bypass; **A-I-P** – aortoiliopopliteal bypass; **All** – aortobiliac bypass; **AFF** – aortobifemoral bypass; **Interp.** – interposition grafting; **GIH** – arteriovenous; **Dac.** – Dacron (prosthesis); **PTFE** – polytetrafluoroethylene; **↑Leu** – leukocytosis; **Sz III** – Szilagy grade III wound infection; **febr.** – febrile state; **GIH** – gastrointestinal hemorrhage; **AEF** – aortoenteric fistula; **anast. PA** – anastomotic pseudoaneurysm; **hemor.** – hemorrhage; **bact.** – bacteriology; **DU** – duplex-ultrasonography; **arteriog.** – arteriography; **expl.** – surgical exploration; **MRSA** – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; **MSSA** – methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; **CNS** – coagulase-negative staphylococci; **Exc. compl.** – prosthesis complete excision; **Exc. part.** – partial excision; **sut. Dd** – suture of duodenum; **W/o compl.** – without complications; **Ex.** – *Exitus letalis*; **Amp.** – lower extremity amputation; **lig. HG** – ligation of homograft; **thrombect.** – trombectomy; **IM** – *Infarctus myocardi*; **Ca. coli** – *Carcinoma coli*; **Unchanged** – after extremity amputation no further complications related to residual homograft

крварења или тромбозе графта забележена је код четири болесника (22,2%). Удружено постојање фебрилности и леукоцитозе, као системских знакова инвазивне инфекције, утврђено је код шест болесника (33,3%).

Дијагноза инфекције графта утврђена је само на основу клиничке слике и хируршке експлорације у четири случаја (22,2%), док је код осталих болесника пре операције извођена допунска дијагностика – најчешће ултразвук (14; 77,8%) и ангиографија (12; 66,7%). Међу узročницима инфекције графта, *Staphylococcus aureus* је самостално или удружен са другим агенсима откривен код 13 болесника (72,2%). У седам случајева изолован је метицилин-резистентни сој (*MRSA*). Изразито вирулентна микрофлора (*MRSA*, Грам-негативне бактеријске врсте и/или полимикробна флора) утврђена је код девет болесника (50%). Код два испитаника (11,1%) изоловани су релативно авирулентни узročници (коагулаза-негативни стафилокок – КНС), а код друга два бактеријска култура је остала стерилна и поред несумњиве клиничке и интраоперационе слике инфекције графта.

Код четири болесника (22,2%) с крварењем или акутном исхемијом екстремитета операција је била неодложна. Код половине болесника (50,0%) инфицирани графт је потпуно ексцидиран, а код осталих делимично – сходно преоперационој дијагностици и интраоперационом налазу адекватне инкорпорације резидуалног протетског сегмента.

Рани постоперациони резултати

Ови резултати приказани су у табели 2. У првих 30 дана по имплантацији хомографта забележена је стопа

Табела 2. Рани постоперациони и дугорочни резултати лечења инфекције васкуларне протезе директном заменом хомоартеријским графтом (број болесника)

Table 2. Early and long-term results of infected vascular prosthesis *in situ* replacement with fresh arterial allograft (number of patients)

Исход Outcome	Рани постоперациони период* Early postoperative period*	Дугорочно Long-term
Леталан Death	27.8% (5/18)	44.4% (8/18)**
Ампутација Limb loss	22.2% (4/18)	22.2% (4/18)
Компликације у директној вези с хомографтом# Homograft-related complications#	38.9% (7/18)	61.1% (11/18)
Задовољавајући## Satisfactory##	50.0% (9/18)	33.3% (6/18)

* првих 30 дана или до окончања болничког лечења; ** у директној вези с хомографтом: 27.8% (5/18); * руптура, тромбоза или анеуризма хомографта; ## преживљавање без губитка екстремитета с проходним хомографтом без знакова поновне инфекције, или касни смртни исход услед других разлога с интактним хомографтом

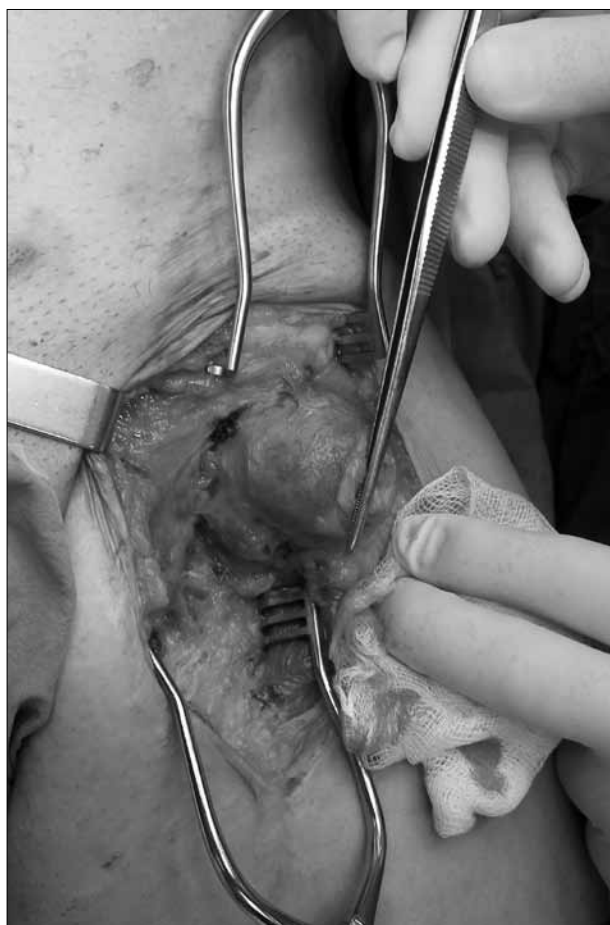
* first 30 days or until hospital discharge; ** homograft-related mortality: 27.8% (5/18); * homograft rupture, thrombosis or aneurysm; ## patient alive (or allograft-unrelated late death) without limb loss, arterial allograft functional (patent) and free from infection

морталитета од 27,8% (пет болесника), уз стопу ампутације од 22,2% (четири болесника). Од седам болесника код којих је у раном постоперационом периоду наступила акутна руптура хомографта, код пет је изолована изразито вирулентна, мешовита бактеријска микрофлора. Случајеви компликовани крварењем резултирали су са три егзистуса и четири натколоне ампутације. Додатна два смртна исхода уследила су под клиничком сликом продубљивања преоперационог септичног стања. Сви летални случајеви забележени су током лечења инфекције аортне протезе. Задовољавајући рани резултат постигнут је код девет болесника (50%). На лош исход лечења (егзистус или ампутација) значајно су утицали (χ^2 -тест, $p < 0,05$): 1) преоперациона заступљеност клиничко-лабораторијских знакова инвазивног, системског запаљења (удруженост фебрилности и леукоцитозе), и 2) налаз супервирулентних узročника (*MRSA*, Грам-негативне бактеријске врсте и/или полимикробна флора).

Дугорочни резултати

Дугорочним клиничким праћењем (дуже од четири месеца), које је у просеку трајало 47 месеци (4–93 месеца), обухваћено је 13 болесника. Током овог периода нису забележени нови смртни исходи у директној вези с хомографтом. Два болесника су умрла од инфаркта миокарда, а један због карцинома дебелог црева девет, 16, односно 49 месеци по имплантацији хомографта, који је остао проточан и без знакова реинфекције. Стопа специфичног морталитета (енгл. *homograft-related*) остала је 27,8%. Један хомографт у феморопопликтеалној позицији је тромбозирао шест месеци по имплантацији, без последица по вијабилност екстремитета. Стопа ампутације се задржала на 22,2%. Надгледање једног болесника без компликација стања је после 24 месеца прекинуто, а код два болесника хомографти су 93 и 85 месеци по имплантацији остали проходни, без поновне инфекције и значајних структурних промена. У сва три случаја реч је била о ограниченој инфекцији графта мањег степена вируленције.

Код преостала три болесника развила се анеуризма хомографта. Код испитаника с инфицираним артериовенским графтом је четири месеца по сегментној ресекцији протезе и интерпозицији хомографта дијагностикована екстраанастомотична псеудоанеуризма хомографта, која је доведена у везу с обновљеном употребом „композитног“ графта за хемодијализу. Хомографт и резидуални *PTFE* материјал потпуно су ексцидирани и проблем васкуларног приступа решен је конструкцијом аутологне фистуле на другој руци. Код два болесника је уочена спора прогресивна дилатација хомографта, праћена ултразвучно и ангиографски, и лечена елективном „терцијарном“ процедуром – након 46, односно 48 месеци – у виду експлантације дегенерисаног хомографта (Слика 4) и замене новим синтетским материјалом. У оба последња случаја макроскопски и бактериолошки налаз указивали су на то



Слика 4. Интраоперациони изглед дегенеративне анеуризме хомографта 48 месеци после имплантације у пределу леве препоне
Figure 4. Operative photograph of arterial allograft aneurysm 48 months after its implantation in the left groin region

да је инфекција искорењена, док су патохистолошким прегледом експлантата нађени знаци хроничне запаљенске (алоимунолошке) реакције.

ДИСКУСИЈА

Прве успешне трансплантације хомологних крвних судова изводио је почетком двадесетог века на експерименталним животињама један од утемељивача васкуларне хирургије, нобеловац Алексис Карел (*Alexis Carrel*). Радом на очувању крвних судова и органа у условима *in vitro* и идејом о оснивању банке ткива и органа за клиничке потребе, Карел је пресудно допринео и развоју трансплантационе хирургије [1]. Добрим делом захваљујући употреби хомографта, започела је после Другог светског рата ера реконструктивне кардиоваскуларне хирургије. С кадавера експлантиране и на разне начине очуване артерије послужиле су као супституциони материјал у првим реконструкцијама аорте и периферних артерија [1, 2]. Обимно искуство из тог периода показало је да је хомографт подложен дегенеративним променама које временом нарушавају његову структурну стабилност и доводе до компликација [2, 3, 7]. С појавом и усавршавањем протетског материјала – стално расположивог, стандардизованог

и поузданијег – хомографт је потиснут из клиничке употребе крајем педесетих година 20. века [1, 2, 3]. На повратак васкуларног хомографта у клиничку праксу утицали су повољно искуство с валвуларним хомографтом у лечењу инфективног ендокардитиса, технолошки и организациони напредак у области добијања, обраде и чувања ткива и органа и, посебно, упорни и тешко решиви проблем инфекције васкуларне протезе [2, 4, 8]. Не постоје општеприхваћене смернице за дијагностиковање и лечење инфекције графта. На избор терапијске методе утиче низ фактора, у вези с болесником, инфекцијом, установом и хирургом. Постоје две основне терапијске стратегије: презервациона и ресекциона [4, 8]. Ресекција инфициране протезе, у зависности од процене проширења инфекције, може бити потпуна (комплетна) или делимична (парцијална). Секундарна реконструкција се може извести индиректно, кроз удаљена ткива која нису захваћена инфекцијом (екстраанатомски бајпас, *ex situ*), или директно кроз инфицирани предео (*in situ*). Обе методе имају предности и недостатке. Предности технике *in situ* су једноставнија операција, боља дугорочна проходност и стопа спасавања екстремитета, док је главна слабост чешћа поновна инфекција [4, 8]. У избору графта за реконструкцију аорте и великих артерија *in situ* на располагању су антимикробна протеза, аутологна дубока вена и хомологна артерија [4, 8]. Хомографт пружа теоретску предност биолошког материјала отпорнијег на инфекцију (у односу на *Silver* графт), који не захтева додатно опсежно препарисање (у односу на фемороплитеалну вену) [2, 4, 9]. С друге стране, недостатак хомографта је склоност ка дегенеративним променама, чији је механизам имунолошка реакција реципијентног организма на васкуларне алоантигене. Имунолошка реакција на хомоартеријски трансплантат је најчешће хроничног тока и води његовој постепеној структурној деградацији, која за патоанатомски резултат може имати развој анеуризме [2, 7, 9, 10] или/и опструктивних лезија хомографта (стеноза, оклузија), типа „убрзане“ атеросклерозе [10].

У контексту лечења протетске инфекције *in situ*, подложност хомографта структурној детериорацији свесно се ризикује с идејом да се на тај начин „премостити“ критични период до санације инфекције и евентуалне коначне реконструкције трајнијим материјалом. Принцип провизорног графта (енгл. *bridge graft*) први су примени Масуда (*Masuda*) и Снејдер (*Snyder*) [11], а први артеријски хомографт у лечењу протетске инфекције имплантирали су 1983. године Вегстаф (*Wagstaff*) и Григ (*Grigg*) [12]. Највећи утицај на „ренесансу“ хомографа у клиничкој васкуларној хирургији имала је париска група предвођена Кифером (*Kieffer*) [13] (Табела 3).

С техничког гледишта, хомологна артерија краткорочно очувана хипотермијом показала се и у нашој студији као графт добрих механичких особина, подесан за хируршку манипулацију. У погледу имплантационе технике, следили смо препоруке Фогта и сарадника [5], који истичу да на терапијски резултат знатно

Табела 3. Објављене серије лечења инфекције васкуларне протезе заменом артеријским хомографтом *in situ*
Table 3. Published series of the arterial prosthetic infection management by *in situ* replacement with arterial allograft

Аутори, година [референца] Authors, publication year [reference No]	Број болесника Number of patients	Просечно клиничко праћење (месеци) Follow-up, mean (months)	Стопа (%) / Rate (%)			
			Операциони морталитет Operative mortality	Ампутација Amputation	Поновна инфекција Reinfection	Дегенеративне промене Degenerative lesions
Wagstaff & Grigg, 1996 [12]	7	24.5	0.0	43.0	0.0	0.0
Agrifolio et al., 1997 [14]	24	9	12.5	4.5	0.0	12.5
Locati et al., 1998 [15]	18	22	17.0	0.0	14.0	0.0
Desgranges et al., 1998 [16]	18	20	22.0	5.5	6.0	25.0
Nevelsteen et al., 1998 [17]	30	24.5	27.0	10.0	10.0	31.0
D'Addato & Mirelli, 2000 [18]	31	25	35.5	0.0	0.0	5.0
Verhelst et al., 2000 [19]	90	36	17.0	1.0	5.0	26.0
Chiesa, 2001 [8]	70	33	15.0	8.0	–	–
Lesèche et al., 2001 [20]	23	35	17.0	0.0	0.0	17.0
Vogt et al., 2002 [5]	28	27	6.0	0.0	10.0	7.0
Noel et al., 2002 [21]	47	5	18.0	7.0	10.0	–
Lavigne et al., 2003 [22]	22	18	13.6	5.0	5.0	5.0
Kieffer et al., 2004 [13]	179	46	20.0	7.0	3.0	45.0
Teebken et al., 2004 [23]	39	20	14.0	3.0	–	–
Pirrelli et al., 2005 [24]	25	28	56.5	8.7	–	–
Zhou et al., 2006 [25]	36	12.5	21.0	14.0	0.0	0.0
Brown et al., 2009 [26]	39	20	5.2	0.5	0.5	1.0
Castier et al., 2010 [27]	36	42	0.0	13.0	0.0	11.0
Bisdas et al., 2010 [28]	31	36	9.0	0.0	0.0	3.0
Pupka et al., 2011 [29]	50	23	10.0	6.0	8.0	26.0
McCready et al., 2011 [30]	35	46	25.5	0.0	10.0	0.0
Наши резултати Our results	18	47	27.8	22.2	38.9	16.7

утиче тзв. крива учења. У својој серији лечења аортне инфекције *in situ* криопрезервираним артеријским хомографтом, они су седам од укупно осам компликација приписаних техничким грешкама забележили код првих десет испитаника [5]. У нашој студији забележено је седам случајева раног постоперационог крварења које је налагало хитну лигатуру хомографта. Приликом ревизије, међутим, ни у једном случају није утврђена техничка грешка, а супротно искуству Фога и сарадника [5], свих седам случајева регистровано је у каснијој фази студије. Временски интервал до наступа крварења (више дана по имплантацији) такође је указивао на инфекцију као вероватнији узрок руптуре хомографта, а томе у прилог говорио је и налаз изразито вирулентне, полибактеријске микрофлоре код пет од седам болесника. Потреба ране поновне операције установљена је у серији Кифера и сарадника [13] као један од фактора који значајно доприноси лошем исходу лечења, док су остали лоши прогностички фактори били преоперационо септично стање, ентеропротетска фистула и хитна операција. Према наводима из литературе, учесталост раних компликација хомографта (септична руптура, акутна тромбоза) била је у распону од 5% [13] до 44% [24]. У анализи резултата *United States Cryopreserved Aortic Allograft Registry*, Ноел (Noel) и сарадници [21] су на 47 случајева замене инфизиране протезе криопрезервираним хомологом артеријом утврдили пет раних руптура (два смртна исхода) и пет тромбоза хомографта (три ампутације). Такви рани резултати, уз стопу касне поновне инфекције од 10%,

навели су ауторе на закључак да „забрињавајуће честе компликације“ не дају основа за протежирање хомографта у лечењу аортне инфекције.

У нашој студији забележена је стопа операционог морталитета од 27,8%. Стопе операционог морталитета објављене у литератури су у широком распону – од 0% [12, 27] до чак 56,5% [24], али се у већини серија наводе вредности између 10% [29] и 27% [17]. Стопа губитка екстремитета у нашој студији била је 22,2%, а у литератури је у распону од 0% [5, 15, 18, 20, 28, 30], преко 5–10% [8, 13, 17, 21, 24, 25, 27, 29], до чак 43% [12].

Значајно мерило успешности имплантације хомографта при постојању инфекције јесте учесталост реинфекције. Објављене дугорочне стопе реинфекције хомографта су од 0% [12, 14, 18, 20, 25, 27, 28] до преко 10% [5, 15, 17, 21, 30]. Код девет испитаника наше студије подвргнутих имплантацији хомографта са добрим раним исходом, у даљем току нису дијагностиковане реинфекције. Као техничке мере ради искорењивања инфекције и превенције рецидива рутински смо примењивали дебридман, лаважу и дренажу, али не и „биолошку заштиту“ хомографта. Многи аутори [13, 17, 23, 26] сматрају да изолација оментумом или мишићним режњем значајно доприноси отпорности хомографта на инфекцију и залажу се за примену те мере кад год је технички изводљива. У серији Кифера и сарадника [13] оментопластика ретроперитонеалног хомографта изведена је код 104 од 179 болесника (58%).

Касне дегенеративне лезије хомографта забележене су у највећој публикованој серији [13] знатно чешће на

његовом илиофеморалном сегменту у односу на аортни: 63 лезије код 38 болесника, од чега 42 оклузивне и 20 анеуризматских. Уз додатних 12 касних лезија забележних на аортном сегменту хомографта код 12 болесника, то представља и највећу саопштenu стопу хроничних *homograft-related* компликација (45%). Кифер и сарадници [13] закључују да треба избегавати употребу грудне аорте (већа склоност дегенерацији, доведена у везу с мањим садржајем еластичних влакана) и да боље резултате даје криопрезервирани хомографт (у поређењу са „свежим“). Знатну учесталост хроничних дегенеративних лезија хомографта (31%) такође су утврдили Невелстен (*Nevelsteen*) и сарадници [17], који закључују да је хомографт „користан у одабраним случајевима“ инфекције синтетског графта, код болесника код којих не постоје услови за аутологну реконструкцију. Код сва три наша испитаника код којих се развила хронична лезија хомографта, за реконструкцију *in situ* употребљен је илиофеморални хомоартеријски сегмент. Релативно висок садржај ћелијских елемената чини артерије мишићног типа имуногенијим у односу на аорту, што долази до изражаја нарочито код примене хомографта у свежем, неденатурираном облику [7].

Теоретски, имунокомпатибилност хомографта и/или постоперациона имуносупресија требало би да спрече или успоре дегенеративне промене, али је имунолошко усклађивање хомографта с организмом примаоца у пракси тешко изводљиво, првенствено због ограниченог броја донора. Ослањајући се на искуство Кифера и сарадника [13], имунокомпатибилност у нашој студији није сматрана предусловом хомоартеријске трансплантације, нити је примењивана медијамента имуносупресија – према мишљењу те хируршке групе, контраиндикована при постојању инфекције. Резултати студија у којима је у обзир узимана елементарна имунокомпатибилност (ABO), као и студија Д'Адата (*D'Addato*) и Мирелија (*Mirelli*) [18] у којој је након имплантације имунокомпатибилног хомографта примењивана и адјувантна имуносупресија, нису показале да те мере доприносе ређој појави хроничних лезија хомографта. У том погледу, веће наде полажу се у унапређење технологије очувања хомографта. Криопрезервацији се, на име, приписује смањење имуногеног потенцијала алогографта.

Имајући у виду ризик од дегенерације хомографта и последичних компликација, Масуда и Снајдер [11] су већ на основу почетног искуства упозорили да је

његова примена рационалнија у лечењу инфекције екстракавитарне протезе. У периферној артеријској позицији хомографт је приступачнији клиничком и ултразвучном надзору и може, у случају попуштања, бити замењен.

У мултицентричној европској студији у којој је хомографт равноправно коришћен у лечењу инфекције периферне артеријске протезе и инфекције аортног графта *in situ* Ферелст (*Verhelst*) и сарадници [19] су установили да је на терапијски резултат значајно лоше утицала, поред хитности операције, интракавитарна позиција инфициране протезе.

Конечно, показало се да је логистика добијања, презервације и чувања васкуларног хомографта у нашим условима посебно захтевна. Евентуална будућа расположивост криопрезервираних хомографтова из неке европске или домаће банке ткива и повезивање у организације као што је *Eurotransplant* могла би представљати решење за организационо-техничке проблеме. Услед недостатка хомографта, у периоду по окончању студије у случајевима ресекционог лечења инфекције графта примењивали смо варијанте екстраанатомског бајпаса (масивна, вирулентна инфекција) или технику *in situ* (ограничена и мање вирулентна инфекција, немогућност екстраанатомске реконструкције) с употребом аутологне дубоке вене (код седам болесника) или *Silver* графта. Резултати су слични горенаведеним и указују, са ширег гледишта, на значај примарне превенције инфекције графта.

ЗАКЉУЧАК

Резултати наше студије потврђују оправданост премисе на којој се заснива примена хомографта у лечењу протетске васкуларне инфекције: директна замена инфициране протезе хомологом артеријом може бити привремено решење до санације инфекције и коначне реконструкције трајнијим материјалом. Успешна примена ове терапијске методе налаже, међутим, строгу селективност. Наше искуство показује да би лечење протетске инфекције *in situ* хомоартеријским графтом требало ограничити на случајеве инфекције мањег степена вируленције и инфекције графта без развијених системских септичних манифестација. Уз то, повољнију ситуацију за примену хомографта представља инфекција екстракавитарне протезе.

ЛИТЕРАТУРА

- Friedman SG. A History of Vascular Surgery. Armonk: Futura Publishing; 2005.
- Callow AD. Arterial homografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996; 12:272-81.
- Szilagyi DE, Rodriguez FJ, Smith RF. Late fate of arterial allografts: observations 6 to 15 years after implantation. *Arch Surg.* 1970; 101:721-33.
- Bunt TJ. Vascular graft infections: an update. *Cardiovasc Surg.* 2001; 9:225-33.
- Vogt PR, Brunner-La Rocca HP, Lachat M, Ruef C, Turina M. Technical details with the use of cryopreserved arterial allografts for aortic infection: influence on early and midterm mortality. *J Vasc Surg.* 2002; 35:80-6.
- Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Vrandecic M. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg.* 1972; 176(3):321-33.
- Da Gama AD. The fate of arterial transplantation or the death of the microcosm. *Cardiovasc Surg.* 1999; 7:671-80.

8. Chiesa R, Melissano G, Castellano R. Postoperative arterial infection: epidemiology, bacteriology and pathogenesis. In: Branchereau A, Jacobs M, editors. *Complications in Vascular and Endovascular Surgery*. Armonk: Futura Publishing; 2001. p.61-73.
9. Vogt PR. Arterial allografts in treating aortic graft infections: something old, something new. *Semin Vasc Surg*. 2011; 24:227-33.
10. Mitchell RN. Allograft arteriopathy pathogenesis. *Cardiovasc Pathol*. 2004; 13:33-40.
11. Masuda EM, Snyder SO. Homografts: alternative treatment for overtly infected prosthetic grafts. In: Bunt TJ, editor. *Vascular Graft Infections*. Armonk: Futura Publishing; 1994. p.259-66.
12. Wagstaff SA, Grigg MJ. Arterial homografts – a possible solution to an infective dilemma. *Cardiovasc Surg*. 1996; 4(6):796-800.
13. Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Fleron MH, Koskas F, Bahni A. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg*. 2004; 39:1009-17.
14. Agrifoglio G, Bonalumi F, Scalomogna M, Piccolo G, Sirchia G. Aortic allograft replacement: North Italy Transplant Programme (NITp). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997; 14(Suppl A):108-10.
15. Locati P, Novali C, Socrate AM, Costantini E, Morlacchi E, Piazzalunga G, et al. The use of arterial allografts in aortic graft infections: a three year experience in eighteen patients. *J Cardiovasc Surg*. 1998; 39:735-41.
16. Desgranges P, Beaujan F, Brunet S, Cavillon A, Qvarfordt P, Melliere D, et al. Cryopreserved arterial homografts used for the treatment of infected vascular grafts. *Ann Vasc Surg*. 1998; 12(6):583-8.
17. Nevelsteen A, Feryn T, Lacroix H, Suy R, Goffin Y. Experience with cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections. *Cardiovasc Surg*. 1998; 6:378-83.
18. D'Addato M, Mirelli M. Vascular transplantation. *Ital Heart J*. 2000; 1(Suppl 3):124-5.
19. Verhelst R, Lacroix H, Vraux H, Lavigne JP, Vandamme H, Limet R, et al. Use of cryopreserved arterial homografts for management of infected prosthetic grafts: a multicentric study. *Ann Vasc Surg*. 2000; 14(6):602-7.
20. Lesèche G, Castier Y, Petit M, Bertrand P, Kitzis M, Mussot S, et al. Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta. *J Vasc Surg*. 2001; 34(4):616-22.
21. Noel AA, Glociczki P, Cherry KJ, Safi H, Goldstone J, Morasch M, et al. Abdominal aortic reconstruction in infected fields: early results of the United States cryopreserved aortic allograft registry. *J Vasc Surg*. 2002; 35:847-52.
22. Lavigne JP, Postal A, Kolh P, Limet R. Prosthetic vascular infection complicated or not by aortoenteric fistula: comparison of treatment with and without cryopreserved allograft (homograft). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 25(5):416-23.
23. Teebken OE, Pichlmaier MA, Brand S, Haverich A. Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of infected arterial vessels. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 27:597-602.
24. Pirrelli S, Arici V, Bozzani A, Otero A. Aortic graft infections treatment with arterial allograft. *Transplant Proc*. 2005; 37:2694-6.
25. Zhou W, Lin PH, Bush R, Terramani T, Matsuura JH, Cox M, et al. In situ reconstruction with cryopreserved arterial allografts for management of mycotic aneurysms or aortic prosthetic graft infections: a multiinstitutional experience. *Tex Heart Inst J*. 2006; 33:14-8.
26. Brown KE, Heyer K, Rodriguez H, Eskandari MK, Pearce WH, Morasch MD, et al. Arterial reconstruction with cryopreserved human allografts in the setting of infection: a single-center experience with midterm follow-up. *J Vasc Surg*. 2009; 49(3):660-6.
27. Castier Y, Paraskevas N, Maury JM, Karsenti A, Cerceau O, Legendre AF, et al. Cryopreserved arterial allograft reconstruction for infected peripheral bypass. *Ann Vasc Surg*. 2010; 24(8):994-9.
28. Bisdas T, Bredt M, Pichlmaier M, Aper T, Wilhelm M, Bisdas S, et al. Eight-year experience with cryopreserved arterial homografts for the in situ reconstruction of abdominal aortic infections. *J Vasc Surg*. 2010; 52(2):323-30.
29. Pupka A, Skora J, Janczak D, Plonek T, Marczak J, Szydelko T, et al. In situ revascularisation with silver-coated polyester prostheses and arterial homografts in patients with aortic graft infection – a prospective, comparative, single-centre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41(1):61-7.
30. McCready RA, Bryant A, Fehrenbacher JW, Beckman DJ, Coffey AC, Corvera JS, et al. Long-term results with cryopreserved arterial allografts (CPAs) in the treatment of graft or primary arterial infections. *J Surg Res*. 2011; 168:149-53.

In Situ Replacement of Infected Vascular Prosthesis with Fresh Arterial Homograft: Early and Long-Term Results in 18 Patients

Siniša Pejkić¹, Nenad Jakovljević¹, Ilija Kuzmanović¹, Miroslav Marković^{1,2}, Slobodan Cvetković^{1,2}, Ilija Činara^{1,2}, Dušan Kostić^{1,2}, Živan Maksimović^{1,2}, Lazar Davidović^{1,2}

¹Clinic of Vascular and Endovascular Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Graft infection is rightly considered one of the severest complications of vascular reconstruction. Treatment is non-standardized and associated with high mortality and morbidity rates. The choice of therapeutic modality depends upon variety of factors. One increasingly used option is *in situ* replacement of the infected prosthesis with the arterial allograft.

Objective The aim of this prospective nonrandomized study was to evaluate the effectiveness and durability of fresh arterial allograft as *in situ* substitute for the infected vascular prosthesis.

Methods During period of 2002–2005, 18 patients with the synthetic vascular graft infection underwent partial or complete prosthesis removal and secondary *in situ* reconstruction using the fresh arterial allograft, preserved under hypothermic conditions in buffered saline solution with an addition of antibiotics.

Results In 14 male and 4 female patients, mean-aged 62 years, 8 aortic and 10 peripheral arterial infected prostheses were

partially or completely replaced with the allograft. Operative mortality was 27.8% and amputation rate was 22.2%. Systemic sepsis at initial presentation and highly virulent nature of causative microorganisms were identified as significant negative prognostic factors (χ^2 test, $p < 0.05$). During the long-term follow-up (mean 47 months), allograft aneurysm developed in three patients, requiring allograft explantation, followed in two cases by tertiary prosthetic reconstruction.

Conclusion Substitution of the infected prosthesis with the arterial allograft could be successful if used selectively – for less virulent and localized infections of extracavitary grafts. Close follow-up is mandatory for timely diagnosis of late homograft lesions and its eventual replacement with more durable prosthetic material.

Keywords: vascular graft infection; infected prosthesis *in situ* replacement; arterial allograft