



5

НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В РЕПЕРФУЗИРУЕМЫХ ЛОСКУТАХ

В 2011 г. К. Kurza и М. Siemionow [33] обратились к микрохирургам с предложением прекратить бесконечные обсуждения причин осложнений в микрососудистой хирургии с позиции оценки качества наложения микрососудистого шва, так как есть масса других проблем, в частности патофизиологических, связанных с нарушениями микроциркуляции в реперфузируемых лоскутах.

В 2016 г. лидер мировой реконструктивной микрохирургии Fu Chan Wei (Тайвань) в своем докладе на “Mayo Clinic & Chang Gung Symposium in reconstructive surgery” (Мюнхен, 19–22 октября) разделил все интерпретации осложнений в микрососудистой хирургии на две группы: «интуитивные» и «научно обоснованные».

Говоря об оценке перфузии пересаженных лоскутов, Fu Chan Wei признал, что многие методы (лазерная доплеровская флоуметрия, фотоспектрометрия, комбинация лазерной доплеровской флоуметрии и фотоспектрометрии, транскутанная полярография, микродиализ, флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым и др.) либо недостаточно информативны, либо очень дорогие, поэтому используются в ограниченном количестве клиник. Проанализировав более 1000 пересадок свободных лоскутов в госпитале “Chang Gung”, Fu Chan Wei пришел к выводу, что наиболее простые и надежные методы оценки перфузии пересаженных лоскутов у **представителей европеоидной и монголоидной рас** — *измерение температуры кожи лоскута, оценка цвета кожи и капиллярного ответа* (см. главу 8), а у **представителей негроидной расы** — *контактная термометрия* (см. главу 8) и *микродиализ* (см. главу 5). Кроме этого, Fu Chan Wei указал на недостаточное внимание микрохирургов к неко-

торым сопутствующим заболеваниям, создающим неблагоприятный фон для реперфузии лоскутов.

С.И. Голяна и соавт. [73] все осложнения после пересадки свободных лоскутов разделяют на *ближайшие, ранние* и *поздние*. Классификация осложнений по времени их проявления весьма удобна для применения в клинике.

К ближайшим осложнениям относят тромбозы, которые возникают в ходе хирургического вмешательства и в первые 2 часа после него. Причинами таких осложнений являются технические дефекты наложения микрососудистых швов, неправильный выбор реципиентных сосудов (неадекватность объемной скорости кровотока для сосудистого русла большего по объему донорского лоскута), а также выраженный сосудистый спазм.

К ранним осложнениям относят тромбозы, возникшие в течение первых 3 суток после операции. На их долю приходится большинство сосудистых тромбозов. Причиной может быть внешняя компрессия сосудистой ножки гематомой, а также артериальный и/или венозный анастомотический тромбоз (см. далее) [10].

К поздним осложнениям относят тромбозы, которые проявляются на 4–11-е сутки после операции. Такие тромбозы развиваются медленно, на фоне симптомов умеренного (неострого) нарушения кровообращения в лоскутах. К поздним осложнениям относят также ретромбозы, возникающие через 3–6 суток после ревизии сосудистой ножки и тромбэктомии из осевой вены.

В настоящее время реперфузируемый лоскут рассматривают как «конечный орган нарушений гемодинамики» (“end-organ vessels”) подобно сердцу, почке и глазу [56].

СОСУДИСТАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В норме микроциркуляция в тканях, используемых для формирования свободного лоскута, стабильна и обеспечивается механизмом ауторегуляции кровотока. Однако неясно, насколько микроциркуляция в реперфузируемом свободном лоскуте остается стабильной после его включения в кровотоки.

Известно, что все патологические проявления в пересаживаемых реперфузируемых тканях после первичной ишемии начинаются в микроциркуляторном русле сразу после включения лоскута в кровотоки и обусловлены различной продолжительностью первичной ишемии. В связи с этим необходимо учитывать толерантность тканей лоскута к аноксии¹: для кожно-фасциального лоскута, включая перфорантные, — длительность первичной ишемии до 4 часов, для кожно-мышечных и мышечных лоскутов — 2–3 часа.

Если первичная ишемия по времени превышает толерантность тканей к аноксии, то в сосудах микроциркуляторного русла происходит сдувание сосудистого эндотелия, что уже через 5 минут после запуска кровотока проявляется прогрессирующим уменьшением венозного оттока и увеличением количества сладжей эритроцитов в венах [69].

Признаки артериальной и/или венозной недостаточности можно легко выявить в первые 24 часа после операции. Для этого существуют различные клинические и технические методы, например контактная термометрия кожи лоскута и ультразвуковое исследование сосудистой ножки.

АРТЕРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Патофизиологические проявления артериальной недостаточности на уровне микроциркуляторного русла давно интересуют клиницистов, особенно хирургов (рис. 5–1). В первую очередь это связано с прогнозированием декомпенсации артериальной недостаточности при облитерирующем эндартериите и атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей.

В 1936 г. датский врач J. Ipsen [27] опубликовал солидный труд, посвященный патофизиоло-

¹ Толерантность к аноксии — это устойчивость определенной ткани к ишемии без тяжелых патоморфологических последствий и без применения особых технологий, например охлаждения.



Рисунок 5–1

Пациент Г. (62 года). Признаки переходящей артериальной недостаточности перемещенного несвободного пекторального лоскута (предоставлено К.В. Селяниновым)

гической оценке микроциркуляторного русла стопы при хронической артериальной и венозной недостаточности сосудов нижних конечностей.

В распоряжении J. Ipsen были только 2 объективных метода оценки: контактная термометрия кожи и капиллярная микроскопия ногтевого ложа. Цвет кожи он соотносил с сосудистыми нарушениями в микроциркуляторном русле ногтевого ложа пальцев стопы и выявил 4 признака нарушений кровотока в микроциркуляторном русле кожи тыла стопы.

1. При сужении артериол и капилляров кожа *холодная* и *бледная*.

2. При сужении артериол и расширении капилляров и венул кожа *холодная* и *цианотичная* («синяя»).

3. При расширении артериол и сужении капилляров и венул кожа *теплая* и *бледная*.

4. При расширении артериол и капилляров кожа *теплая* и *красная* (гиперемированная).

Артериальная недостаточность в тканях реперфузируемого лоскута, т.е. капиллярная гипоперфузия в первые 6–12 часов после операции, значительно усугубляется при артериальном анастомотическом тромбозе, развивающемся обычно в первые 24 часа после операции (см. далее) [20, 29, 39, 49].

Гиперперфузию лоскута после его включения в кровотоки на фоне состоятельных микрососудистых анастомозов называют *транзитной ишемией*. Только немедленный интраоперационный, а также тщательный и постоянный послеоперационный мониторинг перфузии тканей свободного лоскута позволит своевременно выявить артериальную недостаточность, которая может привести к анастомотическому тромбозу, и предпринять срочные меры для предотвращения гибели лоскута.

Мониторинг перфузии микроциркуляторного русла реперфузированного лоскута обычно проводят с помощью клинического теста, называемого «*капиллярный ответ*» или «*симптом исчезающего бледного пятна*». Во время давления пальцем или хирургическим инструментом (например, кольцом зажима «москит») на кожу включенного в кровотоки осевого лоскута удаляется кровь из дермального и субдермального сосудистых сплетений. После прекращения давления на коже остается бледное пятно — след от внешнего локального давления. Скорость исчезновения бледного пятна зависит от величины перфузионного давления в микроциркуляторном русле тканей, окружающих бледное пятно. В норме восстановление цвета происходит через 3 секунды, что свидетельствует о сбалансированном кровотоке в лоскуте. При уменьшении артериального притока бледное пятно будет малозаметным либо совсем незаметным. При нарушении венозного оттока из лоскута бледное пятно исчезает быстро, часто практически мгновенно, поскольку в венах субдермального сосудистого сплетения нет клапанов.

В большинстве случаев уменьшение артериального притока происходит на фоне блокады венозного оттока, когда ткани лоскута переполнены венозной кровью, например в случае венозного анастомотического тромбоза (см. далее). При этом кожа лоскута становится цианотичной с серовато-грязным оттенком. Интервал времени между венозным и артериальным анастомотическими тромбозами может достигать нескольких часов.

Микроциркуляторное русло играет огромную роль в метаболических изменениях, происходящих в тканях свободного лоскута сразу после его включения в кровотоки.

При состоятельных анастомозах последствием первичной ишемии будет только метаболический отек, вызванный метаболическим ацидозом. Для такого отека характерно отсутствие цианоза и

других проявлений нарушений венозного дренирования. Классическим клиническим симптомом метаболического отека тканей реперфузированного лоскута является временная гиперемия кожи лоскута, которая исчезает после прекращения метаболического отека тканей. Как правило, метаболический отек тканей лоскута самостоятельно прекращается через 10–40 минут после запуска кровотока в случае адекватного перфузионного давления в реперфузированном лоскуте [20].

Метаболический отек тканей лоскута можно усугубить, например интенсивной инфузией кристаллоидов для достижения гиперволемической гемодилюции.

Необходимо отметить также негативное влияние гипероксической вентиляции (для повышения парциального давления кислорода в тканях, в том числе и в тканях лоскута) на микрососудистую гемодинамику и инфузии некоторых вазопрессоров в малых дозах (для увеличения перфузионного давления). Микрососудистая гемодинамика в ответ на гипероксическую вентиляцию была изучена в экспериментах на животных методом интравитальной микроскопии. Были выявлены вазоконстрикция артериол, снижение микрососудистого кровотока и значительная редукция функциональной плотности капилляров [9, 44, 65].

Следует отметить, что величина САД не оказывает существенного влияния на оксигенацию тканей пересаженного лоскута [47]. САД — важный показатель, но для лоскута более информативным является показатель перфузионного давления, т.е. среднее артериальное давление.

В норме у здорового молодого человека среднее артериальное давление снижается в следующем направлении: аорта → артериолы → капилляры → венулы → вены крупного калибра → полые вены (**рис. 5–2**).

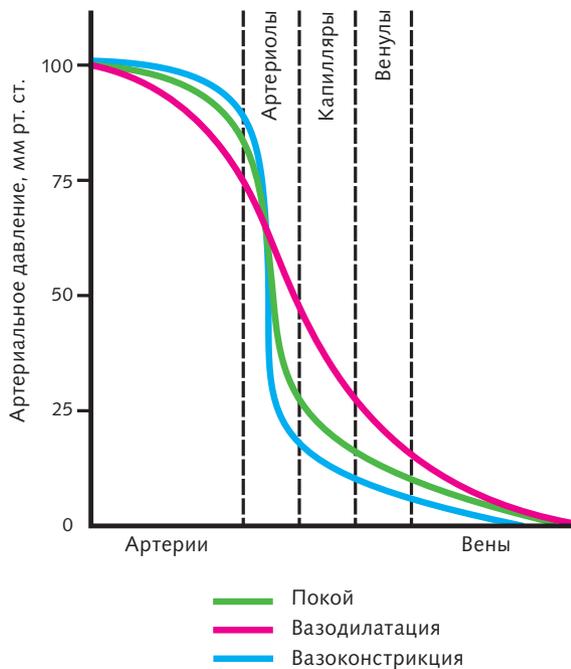
Величину среднего артериального давления важно контролировать на всех этапах операции и в раннем послеоперационном периоде.

Среднее артериальное давление (СрАД) можно вычислить по формуле:

$$\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) : 3$$

где ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Для адекватной перфузии необходимо поддерживать среднее артериальное давление выше 60 мм рт. ст., но не более 110 мм рт. ст.

**Рисунок 5–2**

Среднее артериальное давление в разных частях сосудистого русла [81]

Есть наблюдения, что в пересаженном свободном лоскуте в ответ на инфузию вазопрессоров добутамина, допамина и допексамина даже в малых дозах снижаются показатели перфузии тканей [53]. В связи с этим было проведено специальное исследование с различными дозами этих препаратов [15].

Пациентам (16 мужчин, 8 женщин), находящимся на ИВЛ после длительных реконструктивных операций по удалению опухолей головы и шеи, проводили внутривенную инфузию вазопрессоров: адреналина (0,005, 0,1, 0,15 и 0,2 мкг/кг/мин), норадреналина (0,005, 0,1, 0,15 и 0,2 мкг/кг/мин), допексамина (2, 4, 6 и 8 мкг/кг/мин) и добутамина (1,25, 2,5, 3,75 и 5 мкг/кг/мин). Необходимость стабилизации артериального давления после пересадки лоскутов была вызвана в основном угнетением сосудодвигательного центра. Кровоток в пересаженных лоскутах оценивали по данным лазерной доплеровской флоуметрии (контроль — кровоток в дельтовидной области). При максимальной скорости инфузии перечисленных препаратов адекватный кровоток в лоскутах поддерживали только адреналин и норадреналин, а добутамин и допексамин мало влия-

ли на кровоток в лоскутах. При максимальных скоростях инфузии адреналина контроль кровотока перемещался к более низким частотам вазомоции, где начинал доминировать миогенный контроль. У норадреналина этот эффект был более выражен и больше зависел от среднего артериального давления (89–106 мм рт. ст.).

В других экспериментальных и клинических исследованиях были получены иные данные. Ранние метаболические ишемические изменения в тканях верхних эпигастральных кожно-мышечных лоскутов изучали на домашних свиньях ($n = 10$), крысах ($n = 5$) и пациентах, находящихся в наркозе (севофлуран) ($n = 4$). У животных вазопрессоры вводили сразу на двух верхних эпигастральных кожно-мышечных лоскутах: один лоскут был несвободный, т.е. с интактной сосудистой ножкой, другой — свободный после анастомозирования сосудов «конец-в-конец». Оценивали метаболические изменения (показатели глюкозы, лактата, пирувата) в лоскутах в ответ на вызванную севофлураном артериальную гипотензию. Сначала артериальное давление снижали севофлураном до среднего артериального давления 50 мм рт. ст., затем повышали α -адреномиметиком норадреналином (2,84 мкг/кг/мин) до среднего артериального давления 80–90 мм рт. ст. По данным микродиализа, индуцированная севофлураном артериальная гипотензия и нормотензия, восстановленная инфузией вазопрессоров норадреналина и фенилэфрина, не оказывали статистически значимого влияния на метаболические процессы в тканях кожно-мышечных лоскутов и, соответственно, на капиллярную перфузию в них [23, 25].

В другом исследовании самыми значимыми оказались клинические данные по подбору дозы β -адреномиметика добутамина для коррекции капиллярной гипоперфузии в свободных лоскутах, которую регистрировали сразу после включения лоскутов в кровоток. Под общей анестезией (севофлуран) переднелатеральные лоскуты бедра (ALT-лоскуты) пересаживали в область дефектов мягких тканей нижних конечностей ($n = 21$). С помощью ультразвуковой доплеровской флоуметрии дважды оценивали влияние добутамина на гемодинамику в донорской артерии лоскутов (объемную скорость кровотока, мл/мин) — до эндотрахеальной интубации пациента и после запуска кровотока в лоскутах. Оптимальной для восстановления предоперационного уровня пер-

фузионного давления в артерии лоскута оказалась инфузия добутамина в дозе 4,46 мкг/кг/мин. Эта доза обеспечивала восстановление предоперационного уровня перфузии с минимальными побочными сердечно-сосудистыми эффектами [30].

Таким образом, у пациентов, находящихся на ИВЛ после продолжительных реконструктивных операций в области головы и шеи, надежный контроль артериальной перфузии тканей денервированного лоскута могут обеспечить α -адреномиметик норадреналин (0,05–0,15 мкг/кг/мин) и β -адреномиметик добутамин.

ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Венозная недостаточность в тканях реперфузированного свободного лоскута обусловлена денервацией венул и бесклапанных вен и проявляется увеличением объема всего венозного русла лоскута и венозным полнокровием (рис. 5–3). Венозная недостаточность также вносит свою лепту в развитие дефицита кислорода в дренируемых тканях. Именно с этих позиций необходимо изучать проблему гибели свободного лоскута из-за венозного анастомотического тромбоза (см. далее).

НАРУШЕНИЕ ЛИМФООТТОКА

Проблема нарушений микроциркуляции при артериальной или венозной недостаточности касается не только терминального кровеносного русла, но и начального лимфатического сосудистого русла, которое обеспечивает отток жидкости и белковых веществ из тканей. Анатомически в лимфатическом русле выделяют три группы сосу-



Рисунок 5–3

Пациент Ж. (45 лет). Признаки переходящей венозной недостаточности торакодорсального лоскута (предоставлено К.В. Селяниновым)

дов: (1) *лимфатические капилляры* (имеют только эндотелиальный слой); (2) *посткапиллярные лимфатические сосуды* (имеют эндотелиальный слой и клапаны, собирают лимфу из капилляров, участвуя в дренаже интерстициальной ткани); (3) *лимфатические сосуды* (имеют мышечную оболочку и обеспечивают продвижение лимфы в сторону лимфатических узлов) [75].

“CAPILLARY NO-REFLOW PHENOMENON”

Термин “capillary no-reflow phenomenon” (феномен наступающей блокады капиллярного кровотока) был предложен А. Ames и соавт. [3]. Речь шла о прогрессирующем снижении мозгового артериального притока с последующим его прекращением у макак-резус после искусственной ишемии головного мозга различной продолжительности.

“Capillary no-reflow phenomenon” — это многофакторный феномен, включающий окклюзию артерий микроциркуляторного русла из-за набухания эндотелиальных клеток, невыраженное артериоло-веноулярное шунтирование и нарушение баланса в локальной системе «тромбогенез — фибринолиз» в сторону тромбогенеза.

Были выявлены два механизма, компрометирующие микроциркуляторное русло реперфузируемых лоскутов: (1) низкая толерантность кожно-мышечных и мышечных лоскутов к аноксии, приводящая к “capillary no-reflow phenomenon” и “reflow-paradox” (см. далее); (2) медленная гибель лоскутов (до 6 недель), обусловленная вторичными иммунными микротромбами капиллярного русла у пациентов, страдающих хроническими локальными гнойными процессами (гангрена стопы и/или пальцев, трофическая пролежневая язва на нижней конечности, хронический остеомиелит костей голени и др.) [66].

Профилактику “capillary no-reflow phenomenon” можно обеспечить уменьшением времени первичной ишемии и холодовой консервацией [46].

“CAPILLARY NO-REFLOW PHENOMENON” В КОЖНО-ФАСЦИАЛЬНЫХ ЛОСКУТАХ

Вскоре после описания “capillary no-reflow phenomenon” стали изучать его патогенез с позиции реперфузионного синдрома (см. главу 6), приводящего к гибели реперфузируемых лоскутов.

Были проведены исследования сосудов кожи с помощью электронного микроскопа в экспери-

ментах по ишемизированию кожной складки спины у крыс (кожа и подкожная клетчатка) двумя зажимами навстречу друг другу (внешнее давление инструментов $4,2 \text{ кг/см}^2$) и снятия этих зажимов через 1–8 часов. Была выявлена окклюзия артерий, вызванная резким набуханием эндотелиальных клеток в ответ на продолжительную ишемию тканей [67].

Изучение этого феномена в разные сроки первичной ишемии (от 1 до 12 часов) было продолжено на кроликах после реплантации эпигастрального кожно-фасциального лоскута. Ангиографические, микроскопические и гистологические исследования эпигастральных кожно-фасциальных лоскутов показали наличие прогрессирующей обструкции микроциркуляторного русла, напрямую связанной с продолжительностью первичной ишемии.

Было установлено, что с увеличением продолжительности ишемии в реперфузированных лоскутах прогрессировало и венозное полнокровие, увеличивалось количество сладжей эритроцитов в венозном русле. Прижизненная флуоресцентная микроскопия сосудов ишемизированных эпигастральных лоскутов показала увеличение порозности стенки капилляров микроциркуляторного русла, которая пропускает в интерстициальное пространство во все более возрастающем объеме плазму и нейтрофилы. После 12-часовой ишемии окклюзия микроциркуляторного русла становилась необратимой и приводила к 100% гибели лоскутов.

По итогам исследования была сформулирована гипотеза развития “capillary no-reflow phenomenon”. Метаболический ацидоз в ишемизированных тканях сопровождается резким увеличением порозности стенки сосудов с утечкой плазмы и нейтрофилов в интерстициальное пространство тканей лоскута. Кроме этого, в ишемизированных тканях, например реперфузируемых сегментов конечностей, было выявлено небольшое по объему артериоло-веноулярное шунтирование, которое практически не влияло на кровоток в микроциркуляторном русле реплантатов [45].

Исследования этого феномена были направлены на изучение фибринолитической активности эндотелия микроциркуляторного русла (по уровню тканевого активатора плазминогена) реперфузируемых лоскутов [42, 52, 69].

Эксперименты С.Л. Puckett и соавт. [52] показали, что ишемия тканей нарушает баланс в ло-

кальной системе «тромбогенез — фибринолиз» в сторону тромбогенеза. Подтверждением тому стало умеренное улучшение кровотока в микроциркуляторном русле после введения в артерию лоскута стрептокиназы с целью фибринолиза.

Был уточнен перечень основных причин, приводящих к “capillary no-reflow phenomenon”: (1) повышение вязкости крови и ее свертывания; (2) вазомоторные дисфункции; (3) метаболический отек тканей лоскута в ответ на аноксию и ацидоз [46, 52].

Т.А. Zdeblick и соавт. [69] своими исследованиями подтвердили результаты экспериментов С.Л. Puckett. Ишемические повреждения мягких тканей сопровождаются активацией тромбогенеза, что обусловлено региональным функциональным дефицитом тканевого активатора плазминогена из-за неспособности набухших эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла его синтезировать. Мелкие тромбы не подвергались лизированию и накапливались как в микроциркуляторном русле, так и в венозном русле тканей реперфузируемого лоскута. С продолжением ишемии тканей сладжи эритроцитов объединялись, создавая в микроциркуляторном русле непреодолимый барьер кровотоку. Уменьшение ишемии, наоборот, приводило к очищению микроциркуляторного русла от мелких тромбов, которые потом попадали в дренирующие вены.

Клиническими признаками развития “capillary no-reflow phenomenon” в свободном лоскуте являются уменьшение венозного оттока, увеличение количества сладжей эритроцитов в крови отводящих вен уже через 5 минут после запуска кровотока на фоне состоятельного артериального анастомоза и снижение уровня рН в тканях лоскута через 1 час после реперфузии [69].

Эффективную технологию интраоперационного устранения “capillary no-reflow phenomenon” впервые предложили J.A. Goldberg и соавт. [18]. Внутриаертериальное введение (через сосудистую ножку) стрептокиназы (50 000–125 000 ЕД) приводило к полному восстановлению кровотока у пациентов с “capillary no-reflow phenomenon”. Однако этот препарат в силу своего системного воздействия не нашел широкого применения. Ему на смену пришел тканевой активатор плазминогена, продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов и оказывающий селективное фибринолитическое воздействие на формирующийся тромб. При “capillary no-reflow phenomenon” рекомби-

нантный тканевой активатор плазминогена¹ альтеплазу вводят в дозе 2,5 мг (одно- или двукратно, второе введение — через 15 минут) через венотомный разрез в отводящей вене либо через венозный анастомоз после снятия одного шва и наложения клипсы на реципиентную вену, т.е. введение препарата происходит навстречу артериальному кровотоку. Результаты оказались весьма обнадеживающими (успешность 67%) [55]. Дальнейшее клиническое внедрение альтеплазы на ранних этапах тромбообразования показало ее высокую избирательную тромболитическую активность в скомпрометированных свободных лоскутах. Даже после подкожного введения препарата (2 мг, 1 160 000 IE) в различные участки лоскута возможен хороший тромболитический эффект [7, 26, 64].

“CAPILLARY NO-REFLOW PHENOMENON” В КОЖНО-МЫШЕЧНЫХ ЛОСКУТАХ

Устойчивость поперечнополосатой мышцы к ишемии зависит не только от ее метаболических потребностей, но и от типа мышечных волокон. Большинство скелетных мышц у человека имеют два типа волокон с различным метаболизмом и, соответственно, с различной устойчивостью к ишемии: тип I — «красные», тип II — «белые». В нижних конечностях человека передняя группа мышц бедра и голени имеет главным образом волокна типа I, которые получают энергию в основном за счет окислительного фосфорилирования. Задняя группа мышц бедра и голени имеет преимущественно волокна типа II, которые получают энергию в основном за счет анаэробного гликолиза. В связи с этим передняя группа мышц нижних конечностей более чувствительная к ишемии, чем задняя [36].

Необратимые изменения в скелетных мышцах происходят после 3 часов полной ишемии. При реперфузионном синдроме фаза реперфузии наступает сразу после восстановления кровотока в

области необратимых ишемических повреждений тканей, что характеризуется последовательностью патофизиологических событий, приводящих к дальнейшему повреждению ишемизированных тканей. Хотя реперфузия восстанавливает приток кислорода, электролитов и различных питательных веществ, необходимых для спасения ишемизированных мышц, тем не менее это приводит к их дальнейшему повреждению.

Патоморфологов заинтересовал этот феномен в скелетных мышцах, забираемых в состав свободных кожно-мышечных лоскутов. Экспериментальные исследования по изучению последствий 4-часовой турникетной ишемии конечности хомячков дополнили информацию о реперфузионных повреждениях микрососудов в скелетных мышцах. Данные повреждения были названы “reflow-paradox”, или “reflow-associated events” [43].

“Reflow-paradox” — это реперфузионные повреждения поперечнополосатых мышц после продолжительной ишемии, вызванные реактивными формами кислорода — ионами кислорода, свободными радикалами кислорода, перекисью кислорода.

Повышенная концентрация реактивных форм кислорода вызывает внутрисосудистый роллинг, адгезию и диапедез нейтрофилов за пределы стенки сосуда для утилизации продуктов распада ишемически поврежденных тканей. Кроме этого, реактивные формы кислорода включают иммунную систему и рекрутируют тромбоциты для начала процесса заживления раны [19, 57].

Нейтрофилы во взаимодействии с тромбоцитами запускают процесс временного биологического тромбообразования. Временные микрососудистые тромбозы довольно часто наблюдаются при нейродегенеративных заболеваниях и тромботических микроангиопатиях (например, тромбоцитемия), системных инфекциях (например, сепсис), инфаркте миокарда, инсульте, а также на фоне онкологических заболеваний.

В этих случаях мелкие тромбы встраиваются в механизмы иммунной защиты, в которой задействованы нейтрофильная сериновая протеаза и нейтрофильная эластаза. Эти белки принимают участие в формировании в мелких кровеносных сосудах печени временных иммунных микротромбов, которые достигают мест локализации гнойного процесса в различных областях тела человека, предотвращая распространение инфекции по

¹ Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена является аллогенным ферментом, который не имеет антигенных свойств. Активация плазминогена и перевод его в плазмин происходит только на поверхности сгустка крови или фибрина. При внутривенном введении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена активация системного фибринолиза не происходит. Однако следует учитывать, что тромболитическая эффективность этого препарата высокая только в первые 4–12 часов после тромбоза, затем способность к расщеплению фибрина резко падает.

общему кровотоку. Доказательством существования именно иммунных микротромбов у пациентов с хроническими гнойно-трофическими и посттромбофлебитическими язвами нижних конечностей, обширными некрозами мягких тканей подошвенной поверхности стопы, некрозами мягких тканей бедра, хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей и другими заболеваниями служат данные биохимических исследований: из тромбов были выделены нейтрофильная эластаза, молекулы активатора тканевых факторов свертывания крови и фактор XII [51, 66].

Двойная функция нейтрофилов, вероятно, отражает эволюционно консервативную древнюю филогенетическую связь между свертыванием крови и антимикробной защитой. Эта связь — нормальное физиологическое явление у артроподов (членистоногих), у которых кровеносная система и лимфатическая система структурно и функционально не разделены [62].

Поскольку временные микрососудистые тромбозы часто наблюдаются у онкобольных [41, 51], возможно, поэтому именно у них частота анастомотических тромбозов и других раневых (гнойных) осложнений в реципиентной зоне после пересадки свободных лоскутов остается довольно

высокой (19,8%). Описана медленная гибель реперфузированных лоскутов у онкобольных через несколько недель после пересадки, обусловленная вторичными микрососудистыми тромбозами с медленно прогрессирующим «отключением» микроциркуляторного русла.

Теория ведущей роли свободных радикалов кислорода в реперфузионных повреждениях скелетных мышц выдержала проверку в других экспериментах. Была подтверждена возможность ослабления роллинга и адгезии нейтрофилов с помощью супероксиддисмутазы (20 мг/кг массы тела) и аллопуринола (50 мг/кг массы тела). Кроме того, введением аллопуринола удалось значительно снизить диапедез и экстравазацию нейтрофилов за пределы микрососудов, а супероксиддисмутазой заблокировать эти процессы полностью [43]. Создание человеческой рекомбинантной супероксиддисмутазы открывает новые перспективы в комплексном лечении реперфузионного синдрома в клинических условиях.

“Reflow-paradox” обусловлен специфическими взаимоотношениями между нейтрофилами и эндотелием (рис. 5–4) — роллингом нейтрофилов (прокатывание по эндотелию), адгезией (плотное связывание) нейтрофилов с эндотелием, аккумуля-

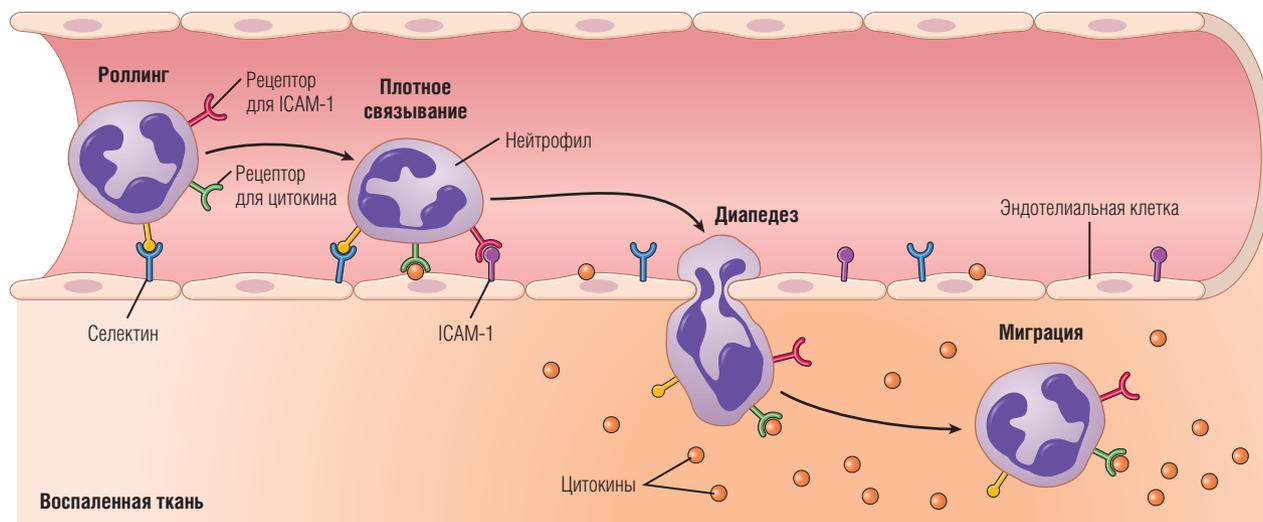


Рисунок 5–4

Миграция нейтрофилов из крови в воспаленную ткань. Цитокины и другие биохимические продукты воспаленной ткани стимулируют усиленную экспрессию селектинов и молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток. Молекулы адгезии прикрепляются к комплементарным рецепторам на нейтрофилах, что обеспечивает их прикрепление к стенкам капилляра или вены. Затем нейтрофилы мигрируют через стенку сосуда в воспаленную ткань путем диапедеза (или экстравазации, на рисунке не показано) [80]

ляцией нейтрофилов на эндотелии и диапедезом (перемещение форменных элементов крови в окружающие ткани через неповрежденные стенки капилляров) или экстравазацией (перемещение форменных элементов крови в окружающие ткани через щели капилляров) нейтрофилов из просвета сосудов в интерстициальное пространство, а также увеличением сосудистой проницаемости после запуска кровотока в ишемизированных мышцах. В результате этих процессов происходит тромбирование капилляров нейтрофилами.

Парадокс состоит в том, что, по данным электронной микроскопии, образование мелких тромбов и внутрисосудистое свертывание крови в микроциркуляторном русле скелетных мышц не являются для них фатальными [43], хотя и могут привести к гибели реперфузируемых кожно-фасциальных лоскутов.

С помощью прижизненной флюоресцентной микроскопии M.D. Menger и соавт. [43] оценили состояние микрососудов скелетных мышц до 4-часовой турникетной ишемии и после 30-минутной, 2-часовой и 24-часовой реперфузии. Исследователи оценивали в посткапиллярных венулах роллинг и адгезию нейтрофилов. Начало реперфузии ишемизированных мышц сопровождалось достоверным усилением роллинга нейтрофилов. Адгезия нейтрофилов возрастала, приводя к окклюзии ими микрососудов. Эти процессы происходили на фоне повышения порозности стенки капилляров и посткапиллярных венул, что нарушало целостность сосудистого эндотелия со значительной утечкой макромолекул и нейтрофилов в интерстициальное пространство. Развивался интерстициальный отек реперфузируемой ткани, в результате происходило сдавление капилляров и повышение гидравлического сопротивления в них, что и приводило к нарушению перфузии тканей.

Доказательств ведущей роли нейтрофилов в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений тканей (подкожная клетчатка, мышцы) свободных лоскутов предостаточно [14, 34, 37, 50].

В настоящее время механизмы адгезии и аккумуляции нейтрофилов на сосудистом эндотелии, приводящие к окклюзии ими микрососудов и к “reflow-paradox”, представляются следующим образом. Набухание эндотелиальных клеток приводит к экспрессии селектинов и молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1), что запускает

адгезию нейтрофилов к сосудистому эндотелию, которая завершается миграцией нейтрофилов за пределы сосудов. Наиболее важным цитокином, который обеспечивает миграцию нейтрофилов за пределы микрососудов, является тромбоцитарно-эндотелиальная молекула клеточной адгезии 1 (PECAM-1), или CD31, — гликопротеин, мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, один из основных белков межклеточных контактов эндотелиальных клеток.

АНАСТОМОТИЧЕСКИЕ ТРОМБОЗЫ

Если все количество временных и фатальных нарушений кровообращения в реперфузируемых лоскутах принять за 100%, то фатальные нарушения составляют 86%.

В 1996 г. на большом клиническом материале (пересадка 990 свободных лоскутов) были проанализированы осложнения, вызванные послеоперационным тромбозом сосудистой ножки. Частота тромбозов сосудистой ножки составила 5,1%, причем тромбоз вен наблюдался чаще, чем артерий (54% vs 20%), а одновременный тромбоз вены и артерии происходил в 12% случаев [31]. Остается необъяснимой низкая частота анастомотических тромбозов у детей [28].

Большинство тромбозов (80%), приводящих к фатальным нарушениям кровообращения в реперфузируемых лоскутах, происходят в первые двое суток после операции, причем артериальные тромбозы, как правило, — в первые сутки, а венозные тромбозы и одновременный тромбоз вены и артерии — на вторые сутки после операции [31].

По данным баз PubMed и Embase с 2000 г. по 2018 г. (283 лоскута), частота послеоперационных осложнений в виде частичного или тотального некроза пересаженного свободного лоскута составила в среднем 6%. Из них 5% осложнений (за исключением гнойных раневых) произошли на фоне венозных и артериальных анастомотических тромбозов. Причем частота краевых и тотальных некрозов после пересадки свободных лоскутов на верхние конечности была достоверно выше, чем после пересадки лоскутов на нижние конечности: 8% vs 6%. 95% всех некрозов лоскутов были связаны с анастомотическими тромбозами вен или артерий [70]. Наиболее высокая частота сосудистых осложнений наблюдалась у пациентов с опухолями головы и шеи после пере-

Клинические признаки артериального и венозного тромбоза при пересадке композитных лоскутов

Симптом	Тромбоз		
	артериальный	венозный	артериальный на фоне венозного
Цвет кожи лоскута	Бледный	Выраженный цианоз	Цианотичный с серовато-грязным оттенком
Тургор	Мягкий	Твердый	Значительный отек
Капиллярный ответ	Не определяется	Резко ускорен	Быстрый, нормальный или медленный
Кожный рисунок	Иногда усилен	Сглажен или отсутствует	Может быть сглажен
Контактная кровоточивость или кровотечение из раны	Отсутствует	Усиленное выделение венозной крови	Сниженное выделение венозной крови или отсутствует
Парциальное давление кислорода в тканях	Не определяется	Умеренно или значительно снижено	Не определяется
Парциальное давление углекислого газа в тканях	Не определяется	Резко повышено	Может быть резко повышенным

садки свободных лоскутов: артериальные и венозные тромбозы составили 11,7%, некрозы — 17,6% [74].

А.Е. Белоусов [71] систематизировал клинические признаки артериального и венозного анастомотических тромбозов в реперфузированных композитных лоскутах (табл. 5–1).

ФАКТОРЫ РИСКА

Общие факторы риска

По данным Е.В. Вербо и А.И. Неробеева [72], основными факторами риска при пересадке свободных лоскутов являются курение, лучевое облучение зоны хирургического вмешательства, наличие у пациента сахарного диабета, а также вид реконструкции (первичная или вторичная), поскольку после вторичной реконструкции частота некрозов лоскутов увеличивается на 9%.

При отборе пациентов на пересадку свободного лоскута необходимы уверенность в показаниях к этой операции и профилактика проблем, которые могут возникнуть после операции, например в связи с курением. Пациент должен прекратить курить за несколько недель до операции и существенно ограничить курение после нее. Также до госпитализации следует решить вопрос о коррекции сопутствующих системных заболеваний — сахарного диабета, сердечно-легочных заболеваний и заболеваний периферических сосудов.

Специфические факторы риска

В реконструктивной микрохирургии есть специфические факторы риска: *уменьшение объемной скорости кровотока, повышение периферического сосудистого сопротивления, включение механизма анаэробного метаболизма в тканях лоскута.*

Уменьшение объемной скорости кровотока

В 2017 г. G. Shaughnessy и соавт. представили результаты своих экспериментальных исследований по оценке объемной скорости кровотока в бедренной артерии (диаметр от 0,6 до 1,2 мм) 56 крыс породы Sprague-Dawley после пересечения бедренной артерии и реанастомозирования ручным швом «конец-в-конец» [59]. Анастомоз создавали врачи с большим микрохирургическим опытом. Через 24 часа состоятельными остались 47 артериальных анастомозов (83,9%), несостоятельными стали 9 (16,1%). Объемная скорость кровотока более 0,30 мл/мин с высокой достоверностью свидетельствует о состоятельности анастомоза. Предиктором начала развития артериального анастомотического тромбоза является уменьшение объемной скорости кровотока в бедренной артерии с 0,30 мл/мин до 0,21 мл/мин (чувствительность и специфичность 95%).

В клинической реконструктивной микрохирургии ситуация несколько другая. Пересаживаемый комплекс тканей из одной области тела в

другую оказывается в совершенно новых условиях. Свободный лоскут автономен, т.е. изолирован от тела человека, и нарушена нервная регуляция всех сосудов лоскута, за исключением капилляров, где нервная регуляция в норме отсутствует. В лоскуте возрастает периферическое сосудистое сопротивление току крови, вызванное параличом артерий малого калибра, артериол, венул и вен малого калибра. Нарушение нормального механизма открытия артериол связано с повреждением эфферентного звена кардиоваскулярного депрессорного рефлекса.

Повышение периферического сосудистого сопротивления

В основе *периферического сосудистого сопротивления* (когда скорость пульсовой волны выше скорости движения форменных элементов крови) лежат главным образом вязкость крови, трение форменных элементов крови о стенку сосудов и нарушения ламинарного тока крови.

Периферическое сосудистое сопротивление зависит от градиента давления в начальном и конечном отделах большого круга кровообращения и объемной скорости кровотока. Основное сопротивление току крови создают денервированные ветви осевой артерии и артериолы, поскольку в реперфузируемых свободных лоскутах нарушен механизм открытия артериол в ответ на пульсовую волну [8].

Нарушения сократительной активности денервированных сосудов свободного лоскута приводят к увеличению периферического сосудистого сопротивления как в сосудах, приносящих кровь, так и в сосудах, отводящих кровь, и изменениям реологических свойств крови. В сосудах, приносящих кровь, это вызвано нарушением механизма открытия артериол и, соответственно, уменьшением капиллярной перфузии тканей лоскута, а также нарушением ламинарного тока артериальной крови в области анастомоза и после него. В сосудах, отводящих кровь, например в венулах и венах, гемодинамические условия существенно отличаются от таковых в артериях и артериолах. Собираательные венулы (диаметр более 50 мкм) в норме резистивны и обеспечивают дренирование крови из многочисленных безмышечных посткапиллярных венул.

У большинства денервированных сосудов (артерии и вены среднего калибра, артериолы и собираательные венулы) сохраняются лишь местные

эндотелиальные и гуморальные механизмы регуляции резистивной функции.

Многие патофизиологи и клиницисты разрабатывали методы снижения периферического сосудистого сопротивления в свободных и несвободных лоскутах различного состава. Однако до сих пор нет эффективного анестезиологического пособия для снижения периферического сосудистого сопротивления в денервированных сосудах свободного лоскута.

Были проведены эксперименты на животной модели (хомяки) 4-часовой турникетной ишемии и последующей реперфузии скелетных мышц конечности для подбора декстрана с нужной молекулярной массой в качестве корректора ишемических и реперфузионных повреждений.

Изучали реперфузионные повреждения капилляров в скелетных мышцах конечностей через 30 минут после снятия турникета.

В экспериментах использовали декстран 1, декстран 40, декстран 60, декстран 70, декстран 110 и декстран 150 в негемодилюирующей дозе (5 мг/кг). В контрольной группе использовали физиологический раствор. Из всех декстранов наиболее эффективным оказался декстран 40. Он увеличивал функциональную плотность капилляров, снижал роллинг лейкоцитов и полностью препятствовал их адгезии. Однако ни один из декстранов, включая декстран 40, не смог уменьшить постишемическую экстравазацию макромолекул [60].

В 1985 г. R. Reilly [54] при пересадке свободных кожно-мышечных и мышечных лоскутов обнаружил у декстрана 40 эффект торможения процесса тромбогенеза. Декстран 40 угнетал функцию аккумуляции тромбоцитов, дестабилизировал полимеризацию фибрина, увеличивал время кровотечения, улучшал микроциркуляцию. Этот препарат стали широко внедрять в практику реконструктивной микрохирургии, но через несколько лет были описаны тяжелые осложнения после его применения — анафилактический шок, отек легких, остановка дыхания [13, 61]. Микрохирургии вернулись к тренталу (см. главу 2) [32].

Однако вопрос снижения периферического сосудистого сопротивления в реперфузированных лоскутах продолжал интересовать микрохирургов. Ученые решили разработать безопасные для пациента гемореологические препараты с такими же качествами, как у декстрана 40. За основу взяли 6% раствор гидроксипропилкрахмала и создали препараты — 6% раствор рефортана (волювен),

10% раствор инфукола и многочисленные их аналоги. Данные препараты снижают гематокрит и, соответственно, вязкость крови. Снижение гематокрита посредством управляемой гемодилюции приводит к падению кислородной емкости крови, но снижение вязкости крови улучшает макро- и микроциркуляцию, что компенсирует снижение кислородной емкости крови.

Были проведены многочисленные эксперименты на крысах Wistar по изучению влияния нормоволемической и гипervолемической гемодилюции на микроциркуляцию в реперфузированных эпигастральных лоскутах [4, 5] и на выживаемость лоскутов с рандомным кровотоком (McFarlane flap) [12].

Острая нормоволемическая гемодилюция после запуска кровотока в лоскуте, вызванная забором 2,25 см³ крови и возвратом 2,25 см³ крови и смеси физиологического раствора с 6% раствором гидроксиэтилкрахмала в соотношении 50/50, через сутки обеспечила гематокрит $26,80 \pm 0,005\%$. Острую гипervолемическую гемодилюцию после запуска кровотока вызывали забором и последующим возвратом большего объема крови и внутрисосудистой смеси. Через сутки гематокрит стал $28,11 \pm 0,04\%$.

По данным микроангиографии с 30% рентгеноконтрастным раствором микропака, в обеих группах происходило увеличение перфузии микроциркуляторного русла лоскутов. Выживаемость эпигастральных лоскутов через 7 суток после операции с нормо- и гипervолемической гемодилюцией была значительно выше (99,5% и 99,3% соответственно), чем без гемодилюции (70,55%) [5].

Включение механизма анаэробного метаболизма

В тканях во время первичной ишемии лоскута происходит накопление молочной кислоты, свободных радикалов кислорода и противовоспалительных медиаторов, а также снижение уровней внутриклеточного рН и АТФ. Тяжесть анаэробных метаболических нарушений обусловлена продолжительностью ишемии, которая зависит от длительности создания микрососудистых анастомозов (обычно 60–90 минут). При этом ткани с высоким уровнем метаболизма более чувствительны к ишемии (например, мышцы более чувствительны к ишемии, чем кожа) [40]. Метаболический ацидоз, вызванный первичной ишемией, приводит к отеку тканей после реперфузии лоскута.

Причины

Существующий в литературе перечень причин анастомотических тромбозов весьма обширен и часто имеет эмпирический характер.

Е.В. Вербо и А.И. Неробеев [72] основными причинами считают нарушение техники:

- выделения реципиентных и донорских сосудов;
- обработки концов сшиваемых сосудов;
- наложения микрососудистого шва, например случайное прошивание противоположной стенки сосуда с перекрытием просвета сосуда и/или неполный захват всех слоев стенки сосуда и создание препятствия току крови непрошитым эндотелиальным слоем.

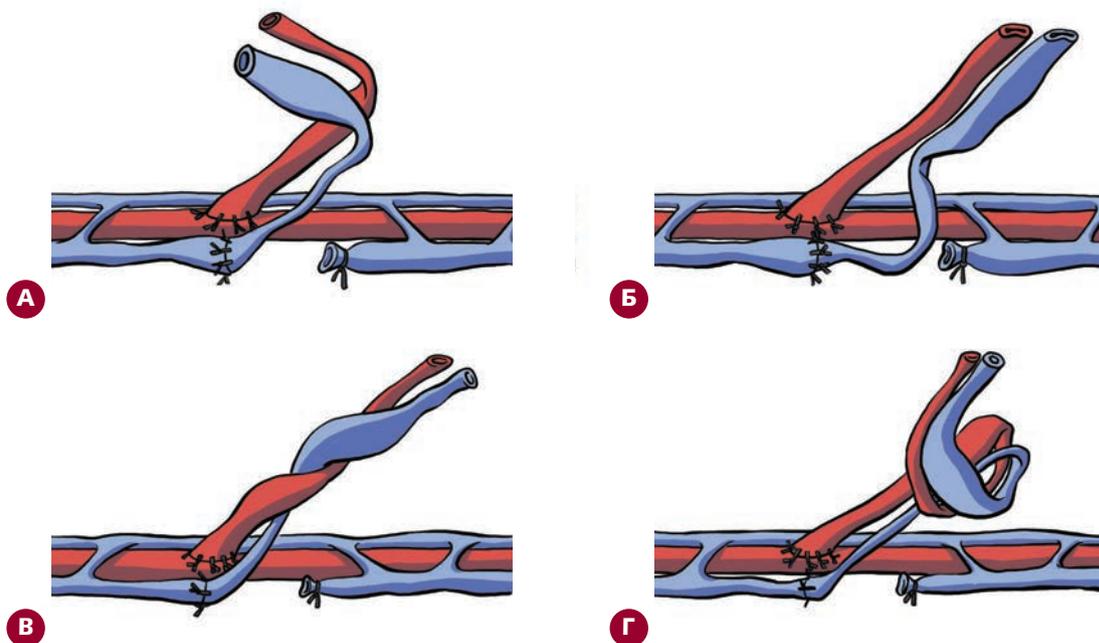
18 февраля 2019 г. на V конференции «Пластическая хирургия. Актуальные вопросы микрохирургии», посвященной памяти академика РАН Н.О. Миланова, выступил один из организаторов реконструктивной микрохирургии в СССР, профессор В.Н. Вавилов (Санкт-Петербург) с докладом «Причины временных и фатальных нарушений кровообращения в лоскутах, переносимых с микротехникой». Он перечислил большое количество ошибок, которые приводят к сосудистым осложнениям в пересаженных лоскутах, и разделил ошибки на *тактические* и *технические*.

К тактическим ошибкам В.Н. Вавилов отнес повторное использование реципиентных сосудов на стороне предыдущего вмешательства и создание одного венозного анастомоза при пересадке лоскутов с двумя дренирующими венами.

К техническим ошибкам В.Н. Вавилов отнес перекут сосудистой ножки, перегиб артерии или вены сосудистой ножки, натяжение сосуда из-за недостаточной длины сосудистой ножки¹, избыточную длину сосудистой ножки (рис. 5–5), внешнее сдавление сосудистой ножки гематомой либо сдавление сосудистой ножки в узком подкожном туннеле.

В настоящее время микрохирурги сосредоточили свое внимание в основном на технических аспектах наложения микрососудистых швов, что должно привести к уменьшению частоты послеоперационных осложнений: (1) обеспечение конгруэнтности (соответствия диаметров) сшиваемых сосудов (механические швы); (2) уточнение

¹ Выраженность нарушений ламинарного тока крови в денервированной осевой артерии и ее ветвях зависит от длины сосудистой ножки. Считается, что 1–2 см — это оптимальная длина выделяемых реципиентных сосудов.

**Рисунок 5–5**

Варианты перегиба и перекрута артерии и вены сосудистой ножки [17]. (А) Перегиб артерии и вены. (Б) Перегиб более длинной, чем артерия, вены. (В) Перекрут артерии и вены по продольной оси. (Г) Перекрут артерии и вены по поперечной оси

клинических показаний к наложению ручного шва «конец-в-конец» и «конец-в-бок» [2, 22, 24, 68].

По нашему мнению, есть и другие причины анастомотического тромбоза при условии безупречной техники наложения микрососудистого шва: нарушения гемодинамики, обусловленные денервацией сосудов лоскута и продолжительной первичной ишемией, влияющей на фибринолитическую активность сосудистого эндотелия в свободных лоскутах.

ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время технические аспекты создания микрохирургических анастомозов хорошо отработаны (см. главу 8), однако частота послеоперационных анастомотических тромбозов остается высокой.

В 2008 г. был принят Консенсус по профилактике тромбозов, который получил название “Virchow’s triad” (триада Вирхова) в честь знаменитого немецкого патолога XIX века, занимавшегося изучением патологической анатомии тромбоэмболии легочной артерии. Сначала триада Вирхова включала *прерванный кровоток, повреждение*

стенки сосуда и окружающих его тканей, повышенную свертываемость крови. Последняя версия триады Вирхова выглядит следующим образом: (1) остановка кровотока; (2) повреждение эндотелия; (3) гиперкоагуляция.

Базой для разработки Консенсуса по профилактике тромбозов в реконструктивной микрохирургии должны стать не только опыт послеоперационной лекарственной терапии, но и патофизиологические и патоморфологические данные о состоянии артериального русла, венозного русла и микроциркуляторного русла в свободных лоскутах [77]. В случае пересадки свободного лоскута, в котором кровоток автономен, представлена вся триада Вирхова. По данным многоканальной лазерной доплеровской флоуметрии, после эпидуральной анестезии в коже и мышцах свободных лоскутов наблюдается феномен «обкрадывания» кровотока (“a steal phenomenon”), который проявляется снижением кровотока в лоскутах на 20–30% (см. главу 5) на фоне отсутствия сосудистых реакций в интактной коже и мышцах вокруг пересаженного лоскута [16].

Профилактика анастомотических тромбозов, по нашему мнению, должна заключаться в испол-

нении требований Консенсуса по профилактике тромбозов, коррекции нарушений реологических свойств крови и индивидуальном подходе к выбору дизайна анастомоза («конец-в-конец», «конец-в-бок») с учетом показателей объемной скорости кровотока и личного опыта микрохирурга.

Считается, что медикаментозная антитромботическая профилактика в реконструктивной микрохирургии обязательна и должна начинаться на раннем послеоперационном этапе. К сожалению, надежды на эффективную тромбопрофилактику аспирином не оправдались [35]. Что касается антикоагулянтной терапии с блокадой агрегации тромбоцитов и ингибирования действия тромбина гепарином, то такую терапию следует назначать индивидуально [38].

АРТЕРИАЛЬНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Артериальный тромбоз в свободном осевом либо перфорантном лоскуте — тяжелейшее осложнение в микрососудистой хирургии, которое развивается во время хирургического вмешательства вскоре после запуска кровотока либо через несколько часов после операции, приводя к гибели лоскута.

Клинические признаки артериального тромбоза лоскута: (1) мраморный (рис. 5–6) или белый (рис. 5–7А) цвет кожи лоскута; (2) капиллярный ответ более 3 секунд, а затем его отсутствие; (3) отсутствие крови после проколов лоскута инъекционной иглой (отрицательный тест «кон-



Рисунок 5–6

Мраморный цвет кожи лоскута при тромбозе осевой артерии [17]

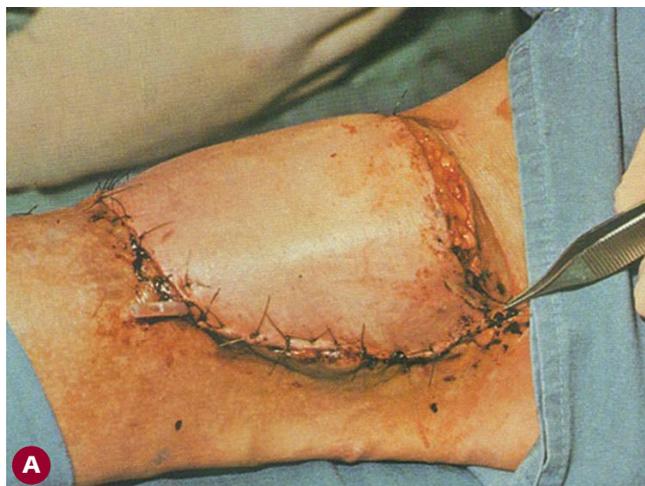


Рисунок 5–7

Анастомотические тромбозы свободных паховых лоскутов [10].
(А) Артериальный тромбоз. (Б) Венозный тромбоз

тактная кровоточивость», называемый также «булавочный тест»).

Состояние артериального русла

Реакция артериального русла свободного эпигастрального лоскута после включения его в кровоток была следующей: кратковременное сужение артериальных сосудов лоскута сменялось дилатацией сосудов среднего калибра, имевших выраженный извитой характер и образующих большее количество артериальных анастомозов.

Кровоток по осевой артерии свободного лоскута после микрососудистого шва происходил в отсутствие кардиосинхронизации двигательной активности осевой артерии. Это сопровождалось

нарушением нейрогенного механизма открытия артериол, приводящего к капиллярной гипоперфузии тканей лоскута, и нарушением реологических свойств крови. Отмечалось нарушение ламинарности кровотока в области анастомоза и после него, а также снижение скорости движения эритроцитов.

Выбор реципиентных артерий

Выбор реципиентных артерий основан на анализе тканей реципиентной зоны, количестве предыдущих операций и оценке состояния артериального русла в свободном лоскуте с помощью ультразвукового исследования.

Дизайн артериального анастомоза

С целью исключения нарушений ламинарного тока крови выбор дизайна артериального микрососудистого анастомоза невозможен без сопоставления объемной скорости кровотока в подготавливаемых к анастомозированию реципиентных и донорских артериях.

Главные условия благоприятного исхода операции — соответствие диаметров сосудов и правильная подготовка их для анастомозирования. Считается, что анастомоз «конец-в-конец» целесообразно создавать при близких диаметрах донорской и реципиентной артерий (лучше всего 1 : 1). Е.В. Вербо и А.И. Неробеев [72] считают, что при соотношении диаметров донорских и реципиентных артерий менее 1 : 2 необходимо создавать анастомозы «конец-в-конец», а при соотношении диаметров этих артерий более 1 : 2 — «конец-в-бок».

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Проблема венозных анастомотических тромбозов в реперфузируемых свободных лоскутах заявила о себе после первой в мировой практике микрохирургической операции по пересадке свободного деэпидермизированного эпигастрального кожно-жирового лоскута для закрытия дефекта правой боковой области лица у женщины 35 лет. Реперфузию лоскута тогда выполнили через ветвь наружной сонной артерии («конец-в-конец») и внутреннюю яремную вену («конец-в-бок»). Операция осложнилась венозным тромбозом [6].

В 2019 г. появилась публикация, подтверждающая целесообразность формирования двух венозных анастомозов для дренирования реперфу-

зируемых мягкотканых лоскутов при закрытии дефектов мягких тканей нижних конечностей. Частота осложнений (частичный или тотальный некроз) при дренировании ALT-лоскута посредством одной вены была достоверно выше, чем при дренировании этих лоскутов посредством двух вен (47% vs 24%, $p = 0,065$) [24].

Основные проблемы пересадки лоскутов касаются восстановления адекватного венозного дренирования, поскольку венозный анастомотический тромбоз приводит к развитию венозной гипертензии, в результате которой градиент давления в капиллярной сети уменьшается. Это вызывает расширение венозного отдела микроциркуляторного русла и повышение гистогематической проницаемости для жидкости, белков и форменных элементов крови с нарушением их обратного «всасывания» из межклеточного пространства. Такие нарушения в тканях лоскута приводят к необратимому “capillary no-reflow phenomenon” и гибели лоскута в первые 6 часов после запуска кровотока.

Петехии на коже — абсолютный признак не только венозной гипертензии, но и состоявшегося венозного анастомотического тромбоза (см. рис. 5–7Б). Венозные анастомотические тромбозы наблюдаются в 4 раза чаще артериальных, однако работ, посвященных подробному изучению причин венозных тромбозов с позиции патологической анатомии и патологической физиологии нарушений гемодинамики в тканях реперфузируемых лоскутов, немного [1].

Состояние венозного русла

Данные о состоянии венозного русла в реперфузированном свободном эпигастральном лоскуте, полученные нами в экспериментальных условиях, являются оригинальными. Мы выявили преобладание дилатированных венозных сосудов среднего калибра, имеющих выраженный извитой характер с большим количеством межсосудистых анастомозов, а также доказали достоверное увеличение диаметра венозных сосудов в тканях лоскута (см. главу 3).

В венозном русле реперфузированного лоскута изначально существуют предрасполагающие к тромбозу факторы, например прерванный кровоток в период первичной ишемии лоскута. В денервированных донорских венах нарушается ламинарный ток крови и возникают сладж-комплексы (см. главу 2), повышается периферическое сосу-

дистое сопротивление, снижается линейная скорость кровотока. Все это приводит к замедлению венозного оттока из лоскута и, соответственно, к венозному полнокровию после реперфузии [76, 77]. Быстрое заполнение венозного русла лоскута после запуска кровотока может свидетельствовать о блокаде микроциркуляторного русла и интенсивном артериоло-венулярном шунтировании.

Выбор реципиентных вен

Выбор реципиентных вен — не только технический аспект хирургического вмешательства, но и физиологический, поскольку для денервированного лоскута важна дозированная присасывающая функция реципиентной вены. В связи с этим особенности физиологии венозного оттока в реципиентных венах представляют большой интерес для специалистов в области реконструктивной микрохирургии.

Венозный отток из области головы, шеи и верхних конечностей осуществляется в систему верхней полой вены по яремным венам (голова, шея), а также по глубоким и поверхностным венам верхних конечностей. На кровоток в системе верхней полой вены, т.е. на приток к правым отделам сердца, влияют *присасывающие силы*, возникающие при сокращении правого предсердия, и *фаза вдоха* [48, 79].

Реконструктивным хирургам, занимающимся лечением опухолей головы и шеи, важно учесть, как минимум, два обстоятельства:

- идеальный вариант венозного анастомоза — использование двух реципиентных вен и двух комитантных донорских вен («конец-в-конец») или одной реципиентной вены крупного калибра, диаметр которой в 2 раза превышает диаметр донорской вены («конец-в-бок») [2, 24];
- своеобразную дыхательную реакцию внутренней яремной вены (одной из кандидаток на реципиентную вену в хирургии опухолей головы и шеи), поскольку венозное давление во внутренних яремных венах в первую треть фазы вдоха быстро падает до нуля, а во второй половине фазы вдоха повышается [48, 63].

Особенностью физиологии венозного оттока от нижних конечностей является большая подверженность их емкостных сосудов к депонированию крови при ортостатической нагрузке. В горизонтальном положении пациента давление в венах нижних конечностей составляет всего 10–15 мм рт. ст. При переводе пациента в вертикаль-

ное положение давление в поверхностных и глубоких венах дистальных отделов нижних конечностей возрастает до 85–100 мм рт. ст. Однако в силу анатомических особенностей венозного русла нижних конечностей депонирование крови происходит не в поверхностных, а в глубоких венах голени (плюс 300–400 мл), в основном в венозных синусах икроножных мышц [48].

Для поддержания вертикального положения тела человека необходимо постоянное напряжение скелетных мышц нижних конечностей, что сопровождается увеличением внутримышечного давления на 50–60 мм рт. ст. Этого вполне достаточно для ограничения растяжимости вен и предотвращения ортостатических нарушений. Однако гораздо большее значение для венозного возврата и притока венозной крови к сердцу имеет активная работа мышечно-венозной помпы при ходьбе [78].

Существенное влияние на венозный отток из нижних конечностей также оказывают фаза вдоха и присасывающие силы, возникающие при сокращении правого предсердия, но в меньшей степени [48, 79].

Реконструктивным хирургам, занимающимся травматологией, следует обратить внимание на методы улучшения дренирования из глубоких вен нижних конечностей и, соответственно, из свободных лоскутов, пересаженных на нижние конечности для устранения дефектов мягких тканей:

- интраоперационное использование системы сегментарной перемежающей пневматической компрессии “SCD EXPRESS” фирмы “tyco Healthcare/Kendall (США)”;
- создание двух венозных анастомозов в свободных лоскутах (в этом случае частота венозных анастомотических тромбозов минимальная) [24];
- возвышенное положение конечности и дыхательная гимнастика в послеоперационном периоде.

Дизайн венозного анастомоза

Вопрос дизайна анастомоза между донорской и реципиентной венами стал активно обсуждаться с 2001 г. [2, 11, 21, 22]. В реконструктивной микрохирургии дефектов нижних конечностей предпочтительным является венозный анастомоз «конец-в-бок». Такой вывод был сделан на основе сравнения частоты венозных тромбозов после создания венозных анастомозов «конец-в-конец» и «конец-в-бок» [24].

В 2019 г. J. Wittenborn и соавт. [68] впервые предприняли попытку объективизировать выбор дизайна анастомоза для пациентов, которым закрывали дефекты мягких тканей после удаления злокачественных опухолей головы и шеи (рак полости рта, рак языка). Критериями стали показатели объемной скорости кровотока в донорской вене после подъема лоскута и в реципиентной вене, подготовленной к анастомозированию. Следует отметить, что у одного и того же лоскута, например ALT-лоскута, показатели объемной скорости кровотока у разных пациентов были различными.

Было доказано, что выбор дизайна венозного анастомоза зависит не столько от диаметра донорского сосуда или толщины его стенки, сколько от объемной скорости кровотока в нем. С помощью технологии цифровой симуляции удалось показать, что при низкой объемной скорости кровотока в донорской вене (в среднем 4,2 мл/мин) и объемной скорости кровотока в реципиентной вене 6,0 мл/мин, рециркуляция в области сосудистого анастомоза «конец-в-конец» отсутствует. Зона рециркуляции появлялась при высокой объемной скорости кровотока в донорской вене ALT-лоскута (до 24 мл/мин) и анастомозе «конец-в-конец» с локальной реципиентной веной (верхней щитовидной). В такой ситуации предпочтительнее создание анастомоза «конец-в-бок» с внутренней яремной веной, в которой объемная скорость кровотока составляет в среднем 400 мл/мин. В этом случае не будет зоны рециркуляции в области анастомоза [68].

В будущем в комплекс мероприятий по профилактике венозных анастомотических тромбозов может войти интраоперационное ультразвуковое исследование донорских и реципиентных вен для оценки объемной скорости кровотока, что позволит принять решение по дизайну микрососудистого анастомоза в каждом отдельном случае.

МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Чрезвычайно важна ранняя диагностика сосудистых осложнений в пересаженных реперфузированных лоскутах. Наиболее чувствительными, но очень дорогими методами являются *микродиализ* и *тканевая оксиметрия*, которые в настоящее время начинают внедрять в клиническую микрохирургическую практику.

МИКРОДИАЛИЗ

В основе микродиализа лежит электрохимический метод мониторинга внутритканевого метаболизма, — чрезвычайно чувствительная технология оценки глубины ишемии в реперфузированных лоскутах. Микродиализ позволяет быстро определить уровень маркеров, характеризующих аэробный обмен и анаэробный обмен в коже и подкожной клетчатке (глюкоза, лактат, пируват, глицерол).

Недавние исследования в клинических условиях показали, что наиболее чувствительным и специфическим маркером послеоперационного состояния микроциркуляторного русла в тканях реперфузированного лоскута является отношение уровня лактата к уровню глюкозы (L/G). В норме оно менее 1, а при тромбозе в сосудистой ножке лоскута — выше 25. После успешной ревизии сосудистой ножки отношение начинает снижаться [58]. Мы считаем, что для ранней диагностики даже незначительных ишемических проявлений в лоскуте, вызванных уменьшением кровотока в микроциркуляторном русле, достаточно оценки капиллярного ответа и анализа крови на уровень глюкозы (аэробный обмен) с помощью обычного глюкометра (норма 6,8 ммоль/л).

ТКАНЕВАЯ ОКСИМЕТРИЯ

Это неинвазивная инфракрасная спектроскопия, называемая *ближней инфракрасной спектроскопией* (Near-InfraRed Spectroscopy, NIRS), с помощью которой можно оценить перфузию и оксигенацию лоскута на глубине 5–12 мм, измерив концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина (в микромолярных концентрациях), цитохромоксидазы, воды и липидов. Метод позволяет дифференцировать артериальный и венозный характер нарушений перфузии и регистрировать необратимые нарушения кровоснабжения лоскута за 30–60 минут до клинических проявлений. Однако оборудование для тканевой оксиметрии сегодня есть только в ФГБУ «Центральный НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва).

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Agostini T., Lazzeri D., Agostini V. et al. Delayed free flap salvage after venous thrombosis // J. Craniofac. Surg., 2012. – V. 23. – N 3. – P. e260–e261.

- 2 Ahmadi I., Herle P., Miller G. et al. End-to-end versus end-to-side microvascular anastomosis: a metaanalysis of free flap outcomes // *J. Reconstr. Microsurg.*, 2017. – N 33 (6). – P. 402–411.
- 3 Ames A., Wright L.R., Kowada M. et al. Cerebral ischaemia II. The no-reflow phenomenon // *Amer. J. Pathology*, 1968. – V. 52. – N 2. – P. 437–453.
- 4 Amoroso M., Ozkan Oz., Ibrahim C. et al. The effect of normovolemic and hypervolemic hemodilution on a perforator flap with twisted pedicle model: Experimental study in rats // *Plast. Reconstr. Surg.*, 2016. – V. 137. – N 2. – P. 339–346.
- 5 Amoroso M., Ozkan Oz., Ibrahim C. et al. The effect of normovolemic and hypervolemic hemodilution on microsurgical model: Experimental study in rats // *Plast. Reconstr. Surg.*, 2015. – V. 136. – N 3. – P. 512–519.
- 6 Antia N.H., Buch V.I. Transfer of an abdominal dermo-fat graft by direct anastomosis of blood vessels // *Brit. J. Plast. Surg.*, 1971. – N 24 (1). – P. 15–19.
- 7 Ayhan S., Uygur S., Kucukoduk I. et al. Salvage of a congested DIEAP flap with subcutaneous recombinant tissue plasminogen activator treatment // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, 2009. – V. 62. – N 11. – P. e453–e454.
- 8 Baytinger V.F., Selianinov K.V. Complications after free transplantation of tissue complexes on microvascular anastomosis and their prophylaxis // *Bumbasirevic M., Georgescu A., Soucacos P.N. Technical tips & tricks for reconstructive microsurgery. How I do it.* – Belgrade, 2018. – P. 5–6.
- 9 Bertuglia S., Colantuoni A., Coppini G. et al. Hypoxia or hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 1991. – V. 260. – P. H362–H372.
- 10 Biemer E., Duspiva W. *Reconstructive microvascular surgery.* – Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, 1982. – 151 P.
- 11 Chalian A.A., Anderson T.D., Weinstein G.S. et al. Internal jugular vein versus external jugular vein anastomosis: implications for successful free tissue transfer // *Head Neck*, 2001. – N 23. – P. 475–478.
- 12 Demir C.Y. Effects of normovolemic hemodilution on survival of skin flaps: An experimental study // *Med. Sci. Monit.*, 2018. – V. 24. – P. 1434–1440.
- 13 Disa J.J., Polvora V.P., Pusic A.J. et al. Dextran-related complications in head and neck microsurgery: Do the benefits outweigh the risk? A prospective randomized analysis // *Plast. Reconstr. Surg.*, 2003. – V. 112. – N 6. – P. 1534–1539.
- 14 Dorion D., Zhong A., Chiu C. et al. Role of xanthine oxidase in reperfusion injury of ischemic skeletal muscles in the pig and human // *J. Appl. Physiol.*, 1993. – V. 75. – P. 246–255.
- 15 Eley K.A., Young J.D., Watt-Smith S.R. Power spectral analysis of the effects of epinephrine, norepinephrine, dobutamine and dopexamine on microcirculation following free tissue transfer // *Microsurgery*, 2013. – V. 33. – N 4. – P. 275–281.
- 16 Erni D., Banic A., Signer C. et al. Effects of epidural anaesthesia on microcirculatory blood flow in free flaps in patients under general anaesthesia // *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1999. – N 16 (10). – P. 692–698.
- 17 Fu Chan Wei, Mardini S. *Flaps and reconstructive surgery.* – Elsevier Inc., Taipei, 2009. – 638 p.
- 18 Goldberg J.A., Pederson W.C., Barwick W.J. Salvage of free transfers using thrombolytic agents // *J. Reconstr. Microsurg.*, 1989. – V. 5. – N 4. – P. 351–356.
- 19 Gusik T.J., Korbut R., Adamek-Gusik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation // *J. Physiol. Pharmacol.*, 2003. – V. 54. – P. 469–487.
- 20 Hagau N., Longrois D. Anaesthesia for free vascularized tissue transfer // *Microsurgery*, 2009. – V. 29. – N 2. – P. 161–167.
- 21 Hanasono M.M., Kocak E., Ogunleye O. et al. One versus two venous anastomoses in microvascular free flap surgery // *Plast. Reconstr. Surg.*, 2010. – N 126. – P. 1548–1557.
- 22 Heidekrueger P.I., Ninkovic M., Heine-Geldern A. et al. End-to-end versus end-to-side anastomoses in free flap reconstruction: single centre experiences // *J. Plast. Surg. Hand Surg.*, 2017. – N 51 (5). – P. 362–365.
- 23 Hiltunen P., Palve J., Setala L. et al. The effects of hypotension and norepinephrine on microvascular flap perfusion // *J. Reconstr. Microsurg.*, 2011. – V. 27. – N 7. – P. 419–426.
- 24 Iamaguchi R., Burgos F., Silva G. et al. Do two venous anastomoses decrease venous thrombosis during limb reconstruction? // *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2019. – N 72 (3). – P. 269–277.
- 25 Ibrahim A.M., Kim P.S., Rabie A.N. et al. Vasopressors and reconstructive flap perfusion: a review of the literature comparing the effects of various pharmacologic agents // *Ann. Plast. Surg.*, 2014. – V. 73. – N 2. – P. 245–248.
- 26 Ihler F., Matthias C., Canis M. Free flap salvage with subcutaneous injection of tissue plasminogen activator in head and neck patients // *Microsurgery*, 2013. – V. 33. – N 6. – P. 478–481.
- 27 Ipsen J. *Hauttemperaturen.* – Copenhagen & Leipzig: Munksgaards Forlag, 1936. – 375 p.
- 28 Izadpanah A., Moran S.L. *Pediatric microsurgery. A global Overview* // *Clin. Plast. Surg.*, 2017. – V. 44 (2). – P. 313–324. doi: 10.1016/j.cps.2016.12.001.
- 29 Jakubowski M., Lamont A., Murray W.B. et al. Anaesthesia for microsurgery // *S. Afr. Med. J.*, 1985. – V. 67. – N 15. – P. 581–584.
- 30 Kim S.H., Moon Y.J., Kim J.W. et al. Effective dose of dobutamine in augmenting surgery of the lower extremity // *Medicine (Baltimore)*, 2019. – V. 98. – N 18. – P. e15358.
- 31 Kroll S.S., Schusterman M.A., Reece G.P. et al. Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free tissue transfer // *Plast. Reconstr. Surg.*, 1996. – N 98. – P. 1230–1233. doi: 10.1097/00006534-199612000-00017.
- 32 Kronen G., Ferder M., Hunzicker K. et al. The use pentoxifylline in microvascular surgery // *J. Reconstr. Microsurg.*, 1994. – V. 10. – N 1. – P. 17–20.
- 33 Kurza K., Siemionow M. Is the knowledge on tissue microcirculation important for microsurgeon // *Microsurgery*, 2011. – V. 31. – N 7. – P. 572–579.
- 34 Lee C., Kerrigan C.L., Picard-Ami L.A. Jr. Cyclophosphamide-induced neutropenia: Effect of postischemic skin flap survival // *Plast. Reconstr. Surg.*, 1992. – V. 89. – P. 1092–1097.
- 35 Lighthall J.G., Wang T.D. Complications of forehead lift *Facial Plast Surg Clin North Am.*, 2013 (Nov). – N 21 (4). – P. 619–24.
- 36 Lindsay T.F., Liauw S., Romaschin A.D., Walker P.M. The effect of ischemia/reperfusion on adenine nucleotide metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle // *J. Vasc. Surg.*, 1990. – V. 12. – N 1. – P. 8–25.
- 37 Liu X., Peter F.W., Barker J.H. et al. Leukocyte-endothelium interaction in arterioles after ischemia and reperfusion // *J. Surg. Res.*, 1999. – V. 87. – P. 77–84.
- 38 Lo Torto F., Kaciulyte J., Ciudad P., Cigna E., Ribuffo D. Antithrombotic Therapies in Digit Replantation with Papaverine Administration: A Prospective, Observational Study // *Plast. Reconstr. Surg.*, 2018 (Sep). – N 142 (3). – 419 p.
- 39 Macdonald D.J.F. Anaesthesia for microvascular surgery. A physiological approach // *Br. J. Anaesth.*, 1985. – V. 57. – N 9. – P. 904–912.
- 40 Manohin A., Manohin M. Important physical principles in anaesthesiology // *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2003. – V. 20. – P. 259–281. doi: 10.1017/s0265021503000437.
- 41 Massberg S., Grahl L., von Bruhel M.-L. et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases // *Nature Medicine*, 2010. – V. 16. – N 8. – P. 887–896.
- 42 Menger M.D., Pelican S., Steiner D. et al. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "reflow-paradox" // *Amer. J. Physiol.*, 1992. – V. 263. – N 6 (Pt 2). – P. H1901–H1906.
- 43 Menger M.D., Rucker M., Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary "no-reflow" // *Shock*, 1997. – V. 8. – N 1. – P. 2–7.

