

<http://doi.org/10.17223/1814147/74/02>  
УДК 616.005-089.844

## МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО В РЕПЕРФУЗИРУЕМЫХ ЛОСКУТАХ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (ЧАСТЬ II)\*

В.Ф. Байтингер<sup>1,2</sup>, К.В. Селянинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АНО «НИИ микрохирургии»,  
Российская Федерация, 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, д. 96

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,  
Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

В статье представлен анализ литературных и собственных данных, касающихся патоморфологических и патофизиологических проявлений длительной первичной ишемии в свободных осевых лоскутах. Описаны биологическая форма тромбообразования и ее клинические проявления, послеоперационные гемодинамические изменения кровотока в свободных лоскутах. Представлены алгоритмы профилактики осложнений при реплантации и пересадке свободных лоскутов.

**Ключевые слова:** свободные лоскуты, первичная ишемия, тромбообразование, гемодинамические нарушения, алгоритмы профилактики осложнений.

**Конфликт интересов:** авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Байтингер В.Ф., Селянинов К.В. Микроциркуляторное русло в реперфузируемых лоскутах: современные возможности коррекции гемодинамических расстройств (часть II). *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2020;23(3): 15–28. doi 10.17223/1814147/74/02

## MICROVASCULATURE IN REPERFUSED FLAPS: MODERN POSSIBILITIES FOR THE CORRECTION OF HEMODYNAMIC DISORDERS (PART II)

V.F. Baytinger, K.V. Selianinov

<sup>1</sup> Institute of Microsurgery,  
96, Ivan Chernykh st., Tomsk, 634063, Russian Federation

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,  
1, Partizan Zheleznyak st., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

An analysis of the literature and own data concerning the pathomorphological and pathophysiological manifestations of prolonged primary ischemia in free axial flaps has been presented in the paper. The biological form of thrombus formation and its clinical manifestations, postoperative hemodynamic changes in blood flow in free flaps are described. Algorithms for the prevention of complications during replantation and transplantation of free flaps are presented.

\* Продолжение. Первую часть данной статьи см.: *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2020; 23(2):29-40. doi 10.17223/1814147/73/04

- Keywords:** *free flaps, primary ischemia, thrombus formation, hemodynamic disorders, algorithms for the prevention of complications.*
- Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.
- Financial disclosure:** no authors has a financial or property interest in any material or method mentioned.
- For citation:** Baytinger V.F., Selianinov K.V. Microvasculature in reperfused flaps: modern possibilities for the correction of hemodynamic disorders (part II). *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2020;23(3):15-28.  
doi 10.17223/1814147/74/02

### «CAPILLARY NO-REFLOW PHENOMENON» КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ИШЕМИИ

Термин «capillary no-reflow phenomenon» был предложен А. Ames и соавт. (1968) и введен в экспериментальную хирургию гемодинамических нарушений головного мозга [1]. Речь шла о прогрессирующем уменьшении с последующим прекращением мозгового артериального притока после различной продолжительности искусственной ишемии головного мозга у макак-резус.

### «NO-REFLOW PHENOMENON» В РЕПЕРФУЗИРУЕМЫХ КОЖНО-ФАЦИАЛЬНЫХ ЛОСКУТАХ

Вскоре после описания «capillary no-reflow phenomenon» [1] К. Willms-Kretschmer и Г. Майно стали изучать патогенез этого феномена с позиции «синдрома ишемии/реперфузии», приводящего к гибели реперфузируемых лоскутов. Впервые в экспериментах по ишемизированию кожной складки спины у крыс (кожа и подкожная клетчатка) двумя зажимами навстречу друг другу (внешнее давление инструментов – 4,2 кг/см<sup>2</sup>) и снятия этих зажимов через 1–8 ч были проведены электронно-микроскопические исследования сосудов кожи. Была выявлена артериальная обструкция, вызванная резким набуханием эндотелиальных клеток. На этом основании авторы высказали предположение, что причиной возникновения «capillary no-reflow phenomenon» является набухание эндотелия стенки артериальных сосудов в ответ на продолжительную ишемию тканей [2].

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

тимый характер после 12-часовой ишемии лоскутов, приводящей к 100%-й их гибели. С увеличением продолжительности ишемии в реперфузированных лоскутах прогрессировало венозное полнокровие, увеличивалось число венозных клеточных агрегатов. При гистологическом исследовании в МР венозные клеточные агрегаты – это прогрессирующий во времени сдвиг эритроцитов и тромбоцитов. Прижизненная флуоресцентная микроскопия сосудов ишемизированных эпигастральных лоскутов показала увеличение порозности стенки капилляров МР, пропускающих в интерстициальное пространство все в более и более возрастающем объеме как плазму, так и клеточные элементы крови – нейтрофилы. В результате, по итогам исследования, была сформулирована гипотеза происхождения «no-reflow phenomenon».

Метаболический ацидоз в ишемизированных тканях сопровождается резким увеличением порозности сосудистой стенки с утечкой плазмы и нейтрофилов в интерстициальное пространство тканей лоскута. Кроме того, в ишемизированных тканях, например, реперфузируемых сегментов конечностей было выявлено небольшое по объему артериоло-веноулярное шунтирование, которое практически не влияло на кровоток в МР реплантантов [3]. В итоге был сформулирован уточненный перечень причин, приводящих к «no-reflow phenomenon»: внутрисосудистая гемоконцентрация и внутрисосудистое свертывание крови, набухание клеток сосудистого эндотелия, вазомоторные дисфункции, увеличение проницаемости микрососудов, развитие интерстициального отека тканей лоскутов [4].

Исследования этого феномена были направлены на изучение состояния фибринолитической активности эндотелия МР (тканевой активатор плазминогена) реперфузируемых лоскутов [5–7]. Экспериментальные исследования показали, что тканевая ишемия нарушает баланс в локальной тканевой системе тромбогенез – фибринолиз в направлении тромбогенеза. Подтверждением тому стало умеренное улучшение кровотока в МР после введения в артерию лоскута стрептокиназы для фибринолиза [6]. Т.А. Zdeblick и соавт. (1985) своими исследова-

ниями подтвердили предположение С.Л. Puckett и соавт. о том, что ишемические повреждения мягких тканей сопровождаются нарушением баланса в системе тромбоз – фибринолиз [5]. Они были обусловлены региональным функциональным дефицитом тканевого активатора плазминогена в связи с неспособностью клеток набухшего эндотелия МР его синтезировать. Микротромбы не подвергались лизированию и накапливались как в МР, так и в венозном русле тканей реперфузируемого лоскута. С продолжением тканевой ишемии клеточные агрегаты объединялись, создавая непреодолимый барьер кровотоку в МР. Уменьшение ишемии, напротив, приводило к очищению МР от микротромбов с их появлением в дренирующих венах.

Надежным клиническим индикатором развития «no-reflow phenomenon» в свободном лоскуте является увеличение числа эритроцитарных агрегатов в крови отводящих вен уже через 5 мин после запуска кровотока, а также снижение уровня рН в тканях лоскута через 1 ч после реперфузии [5]. Эффективную технологию интраоперационной ликвидации «no-reflow phenomenon» впервые предложили J.A. Goldberg и соавт. (1989) [8]. Клинически феномен наступающей блокады кровотока через МР проявляется уменьшением венозного оттока (вскоре после запуска кровотока) на фоне состоятельного артериального микроанастомоза. Внутривенное, через сосудистую ножку, введение урокиназы (50000–125000 U) приводило к полному восстановлению кровотока у всех четверых пациентов с «no-reflow phenomenon». Этот препарат в силу своего системного воздействия не нашел широкого применения. Ему на смену пришел прямой активатор плазминогена, продуцируемый сосудистыми эндотелиальными клетками и оказывающий селективное фибринолитическое воздействие на формирующийся тромб. При «no-reflow phenomenon» рекомбинантный прямой активатор плазминогена (альтеплаза) вводят в дозе 2,5 мг (одно- или двукратно, второе введение в такой же дозе – через 15 мин) через венотомный разрез в отводящей вене либо через венозный анастомоз после снятия одного шва и наложения клипсы на реципиентную вену. Введение препарата выполняется навстречу артериальному кровотоку. Результаты оказались весьма обнадеживающими – в 67% случаев успешными [9].

Дальнейшее клиническое внедрение рекомбинантного прямого активатора плазминогена (альтеплаза) на ранних этапах тромбообразования показало его высокую избирательную тромболитическую активность в скомпрометированных свободных лоскутах. Даже после обычного

(подкожного) введения препарата (2 мг, 1 160 000 IE) в различные участки лоскута можно получить хороший тромболитический эффект [10–12].

Профилактику «no-reflow phenomenon» можно обеспечить уменьшением времени первичной ишемии и холодной консервацией [4].

Таким образом, «capillary no-reflow phenomenon» – феномен многофакторного происхождения, включающий артериальную обструкцию в сосудах МР (набухание клеток эндотелия), невыраженное артериоло-веноулярное шунтирование, повреждение локальной эндотелиальной системы тромбоз – фибринолиз в сторону активации фибринолиза и метаболического отека тканей лоскута в ответ на аноксию и ацидоз.

### **«NO-REFLOW PHENOMENON» В КОЖНО-МЫШЕЧНЫХ ЛОСКУТАХ**

Устойчивость поперечнополосатой мышечной ткани 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, различной устойчивостью к ишемии: первый тип – «красные», второй – «белые». В нижней конечности человека передняя группа мышц бедра и голени имеет преимущественно первый тип мышечных волокон («красные»), которые получают энергию в основном за счет окислительного фосфорилирования. Задняя группа мышц имеет преимущественно второй тип мышечных волокон («белые»), которые получают энергию в основном за счет анаэробного гликолиза. В связи с этим передняя группа мышц нижних конечностей более чувствительна к ишемии, чем задняя [13]. Необратимые изменения в скелетных мышцах наступают после 3 ч полной ишемии.

При синдроме «ишемии/реперфузии» фаза реперфузии наступает сразу после восстановления кровотока в области необратимых ишемических повреждений тканей и характеризуется чередой патофизиологических событий, приводящих к дальнейшему повреждению ишемизированных тканей. Реперфузия восстанавливает приток кислорода, электролитов и различных питательных веществ, так необходимых для спасения ишемизированных мышц, вызывая их дальнейшее повреждение. Патоморфологов заинтересовало происхождение этого феномена в скелетных мышцах, забираемых в состав свободных кожно-мышечных лоскутов. Экспериментальные исследования, посвященные изучению последствий 4-часовой турникетной ишемии конечности у хомячков, пополнили информацию о реперфузионных повреждениях микрососудов в скелетных

мышцах. Они были обозначены как «reflow-associated events» или «reflow-paradox» [14].

«Reflow-paradox» включает в себя ряд специфических лейкоцитарно-эндотелиальных взаимоотношений (leukocyte rolling, leukocyte adherence, leukocyte plugging) и увеличение микрососудистой проницаемости после запуска кровотока в ишемизированных мышцах. Парадокс состоит в том, что, по данным электронной микроскопии, образование микротромбов, а также внутрисосудистое свертывание крови в МР скелетных мышц не являются для них значимыми фатальными причинами [52]. Хотя микротромбы и внутрисосудистое свертывание крови приводят к гибели кожно-фасциальных реперфузируемых лоскутов.

С помощью прижизненной флуоресцентной микроскопии M.D. Menger и соавт. (1997) оценивали состояние микрососудов скелетных мышц, а именно, до 4-часовой турникетной ишемии и после 30-минутной, 2- и 24-часовой реперфузии [14]. Оценивали лейкоцитарно-эндотелиальные взаимоотношения в посткапиллярных венулах: leukocyte rolling и leukocyte adherence. Реперфузия ишемизированных мышц сопровождается увеличением leukocyte rolling (прокатыванием лейкоцитов (нейтрофилов) по эндотелию) в начале реперфузии. Лейкоцитарная адгезия (прилипание нейтрофилов к эндотелию) возрастала, приводя к лейкоцитарной окклюзии просвета микрососудов. Эти процессы происходили на фоне повышения порозности сосудистой стенки капилляров и посткапиллярных венул, нарушая целостность сосудистого эндотелия (набухание эндотелиоцитов) со значительной утечкой макромолекул и нейтрофилов в интерстициальное пространство. Развивался интерстициальный отек реперфузируемой ткани, в которой происходило сдавление просвета капилляров и повышение гидравлического сопротивления в них, что приводит к нарушениям перфузии тканей.

Доказательств ведущей роли нейтрофилов в патогенезе ишемических/реперфузионных повреждений тканей (подкожная клетчатка, мышцы) свободных лоскутов предостаточно [15–18]. Ко всем известным причинам «reflow paradox» прибавилась еще одна, которую считают первопричиной, – повышенная концентрация реактивных форм кислорода (ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси), индуцирующих внутрисосудистый лейкоцитарный роллинг, лейкоцитарную адгезию и диапедез нейтрофилов за пределы сосудистой стенки для утилизации продуктов распада ишемически поврежденных тканей. Кроме того, реактивные формы кислорода включают иммунную систему, а также рекрутируют тромбоциты для начала процесса заживления раны [19, 20].

В настоящее время механизмы адгезии и аккумуляции нейтрофилов на сосудистом эндотелии, приводящие к лейкоцитарной окклюзии микрососудов и к «reflow paradox», представляются следующим образом: повреждение эндотелия набуханием вызывает дополнительную экспрессию молекул адгезии (селектинов, ICAM-1-цитокин межклеточной адгезии и VCAM-1-цитокин адгезии лимфоцитов), что приводит к запуску процесса адгезии лейкоцитов на сосудистом эндотелии микрососудов. Последняя проходит в две стадии – роллинга (прокатывание лейкоцитов вдоль эндотелия) и плотной адгезии (остановки лейкоцитов), с дальнейшим лейкоцитарным тромбированием – и завершается миграцией лейкоцитов за пределы сосудов.

Наиболее важным цитокином, обеспечивающим экстравазацию лейкоцитов из просвета микрососудов, является PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule 1). Теория ведущей роли реактивных метаболитов (свободных радикалов) кислорода в реперфузионных повреждениях скелетных мышц выдержала проверку другими экспериментами. Была подтверждена возможность ослабления лейкоцитарного роллинга и лейкоцитарной адгезии с помощью супероксиддисмутазы (20 мг/кг массы тела) и аллопуринола (50 мг/кг массы тела). Диапедез лейкоцитов (нейтрофилов), т.е. их экстравазацию за пределы микрососудов можно значительно уменьшить путем введения аллопуринола и заблокировать супероксиддисмутазой [14]. Создание человеческой рекомбинантной супероксиддисмутазы открывает новые перспективы в комплексном лечении синдрома «ишемии/реперфузии» в клинических условиях.

Таким образом, реперфузионные повреждения поперечнополосатых мышц после продолжительной ишемии, вызванные реактивными метаболитами кислорода (ионы кислорода, свободные радикалы, перекиси), характеризуются лейкоцитарным тромбированием капилляров и экстравазацией лейкоцитов из просвета микрососудов.

## **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Процесс биологического временного тромбообразования запускается нейтрофилами во взаимодействии с тромбоцитами. Временные микрососудистые тромбозы – довольно частое явление, которое встречается при нейродегенеративных заболеваниях и тромботических микроангиопатиях (тромбоцитемия), системных инфекциях (сепсис), инфаркте миокарда и инсультах. В таких случаях микротромбы встраи-

ваются в механизмы иммунной защиты. В реализации этого процесса участвуют нейтрофильная серин-протеаза, нейтрофильная эластаза – белки нейтрофилов; они принимают участие в формировании временных иммуномикротромбов в мелких кровеносных сосудах печени, которые достигают мест локализации гнойного процесса в различных областях человеческого тела. Тем самым предотвращается распространение инфекции по общему кровотоку. Такая двойная функция нейтрофилов может отражать эволюционно консервативную древнюю филогенетическую связь между свертыванием крови и антимикробной защитой. Эта связь сохранилась как нормальное физиологическое явление у артроподов (членистоногих), у которых кровеносная и лимфатическая система структурно и функционально не разделена; она общая, со своей гемолимфой [21].

Временные микрососудистые тромбозы также распространены у онкологических больных [22, 23]. Возможно, поэтому частота анастомотических тромбозов и других раневых (гнойных) осложнений в реципиентной области после пересадки свободных лоскутов остается довольно высокой именно у онкобольных – 19,8%. Описана так называемая медленная гибель реперфузированных лоскутов, которая происходит через несколько недель после пересадки, что обусловлено вторичными микротромбозами с медленным прогрессирующим отключением МР.

Вторичные микротромбы могут быть иммунотромбами, так как медленная гибель лоскутов была описана после пересадки свободных лоскутов у пациентов, прооперированных по поводу хронических гнойно-трофических и посттромбофлебических язв нижних конечностей, обширных мягко-тканых некрозов подошвенной поверхности стопы, некрозов мягких тканей бедра у наркоманов, при хроническом остеомиелите длинных трубчатых костей голени и др. [24]. Доказательством существования именно иммунотромбов в микрососудах и крупных сосудах у лиц с вышеперечисленными заболеваниями являются данные биохимических исследований тромбов: из них были выделены нейтрофильная эластаза, молекулы активатора тканевых факторов свертывания крови и фактор XII [23].

## **ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВОТОКА В СВОБОДНЫХ ЛОСКУТАХ**

Изучению приспособительных реакций МР к различным показателям объемного кровотока

в разных реципиентных сосудах посвящены единичные работы [25–27]. Однако в них не учитывался тот факт, что реперфузируемые лоскуты могут быть различной площади, формы и состава, а потому иметь различный объем сосудистого русла. Эти моменты очень важны при изучении причин микрососудистых осложнений в реконструктивной микрохирургии. Известно, что кровотоки в скелетных мышцах зависят от метаболических потребностей (метаболическая ауторегуляция кровотока), тогда как кровотоки в коже регулируются постганглионарными симпатическими нервными волокнами. По данным ультразвуковой флоуметрии реципиентных и донорских артерий пересаженных мышечных лоскутов, наиболее информативным показателем в оценке гемодинамических послеоперационных изменений кровотока был лишь один – его средняя скорость. В донорской артерии ножки лоскута (ниже анастомоза) средняя скорость кровотока в течение всего периода отдаленных исследований (через 3, 6 и 9 мес после операции) была на 12,5% выше, чем в реципиентных артериях (выше анастомоза). При этом диаметры донорских артерий в ножке лоскута были на 14% меньше диаметров реципиентных сосудов в течение периода наблюдений. Индексы резистенции в донорских и реципиентных артериях в течение всего периода отдаленных исследований оставались одинаковыми. Пиковые систолические скорости кровотока в донорских и реципиентных артериях существенно не отличались.

Конечные диастолические скорости кровотока в донорских артериях ножки были положительными. Эти сонографические находки можно интерпретировать следующим образом: увеличение средней скорости кровотока, наблюдаемое в послеоперационном периоде в течение 6 мес, происходит в основном за счет повышения конечной диастолической скорости кровотока в донорской артерии, а также вследствие снижения индекса резистенции в ней. Полученные результаты объясняют потерей саморегуляции кровотока в денервированных мышцах, которая начинает восстанавливаться по истечении 6 мес после пересадки мышечного лоскута [25].

Предположения о гемодинамических различиях кровотока в реципиентных артериях лоскутов, имеющих различный тканевой состав, были подтверждены в исследованиях S. Nasir и соавт. (2009) [28]. Ближайшие и отдаленные гемодинамические изменения в реципиентных артериях пересаженных свободных кожно-фасциальных и мышечных лоскутах были оценены по данным ультразвуковой доплеровской флоуметрии. Реципиентные артерии были выбраны для свободной пересадки тонких SCIA/SIEA лоскутов, а также мышечных лоскутов: широчайшей мышцы

спины, нежной мышцы бедра. Контролем являлись параметры кровотока в соответствующих артериях противоположной стороны. Все измерения реципиентных артерий (лицевой, поверхностной височной, лучевой, большеберцовых и тыльной артерии стопы) выполняли до операции и в сосудистой ножке лоскута (проксимальнее уровня сосудистого анастомоза) через 10 дней, 1, 3, 6 и 12 мес после операции.

Артериальные и венозные анастомозы у всех 15 обследованных пациентов были выполнены по типу «конец-в-конец». Такой гемодинамический показатель, как минимальная скорость кровотока (конечная диастолическая скорость), вместе с индексом резистентности имеют большую ценность при изучении гемодинамики в реципиентных артериях. Конечную диастолическую скорость регистрируют в конце фазы диастолы. Если она близка к нулю или наблюдается обратный ток крови, то это означает, что развивается ишемия в бассейне этой артерии. При высоком индексе резистентности (периферическое сосудистое сопротивление) даже в случае высокой систолической скорости лоскут будет испытывать недостаток поступления крови, а в диастолу кровь вообще не сможет преодолеть это сопротивление.

В реципиентных артериях сосудистой ножки мышечных лоскутов (проксимально уровня сосудистого анастомоза) минимальная (конечная диастолическая) скорость кровотока возрастала по сравнению с таковой в контрольных артериях, а также с послеоперационными данными в сосудистой ножке (дистальнее анастомоза) на 10-е сут и через 1 мес. Минимальная скорость кровотока в сосудистой ножке была положительной, но несколько ниже, чем в контрольной (коллатеральной) артерии. Показатели минимальной (диастолической) скорости кровотока в реципиентных артериях реперфузируемых мышечных лоскутов (проксимальнее сосудистого анастомоза) начинали снижаться через 1 мес после операции с максимумом снижения в промежутке 6–12 мес. Снижение минимальной (диастолической) скорости кровотока в реципиентных артериях кожных лоскутов начиналось гораздо раньше, чем в мышечных лоскутах, – после 10-х сут [28].

Что касается индекса резистентности, характеризующего величину периферического сосудистого сопротивления (прямая корреляция) [29], то в реципиентных артериях сосудистой ножки она составляет  $(95 \pm 5)\%$  от контрольной артерии. Индексы резистентности в реципиентных артериях кожных лоскутов были выше, чем в мышечных лоскутах (соответственно  $(99 \pm 6)\%$  и  $(89 \pm 9)\%$ ), однако различия оказались статистически незначимыми. Диаметры ре-

ципиентных сосудов в сосудистых ножках обеих групп лоскутов (тонкие кожно-фасциальные и мышечные) не отличались от таковых в контрольных (контралатеральных) артериях.

Объемная скорость кровотока в реципиентных сосудах в сроки 10 дней, 1, 3, 6 и 12 мес после пересадки лоскутов менялась в зависимости от размеров лоскутов. В мышечных лоскутах, которые по размерам были больше кожных, отмечалась более высокая объемная скорость кровотока [28].

Таким образом, по данным ультразвуковой флоуметрии, в отдаленном послеоперационном периоде в кожных и мышечных лоскутах отсутствует увеличение сосудистого (периферического) сопротивления. Наиболее информативными являлись показатели средней и минимальной диастолической скорости кровотока. Минимальная (диастолическая) скорость была положительной. Это хороший функциональный признак для оценки адекватности кровотока в реперфузированных лоскутах.

Средняя скорость кровотока в артерии ножки мышечного лоскута (дистальнее анастомоза) в течение всего периода отдаленных исследований (3, 6 и 9 мес после операции) была на 12,5% выше, чем в реципиентной артерии (проксимальнее анастомоза). При этом диаметр артерий в ножке мышечного лоскута был на 14% меньше диаметра реципиентных сосудов в течение всего периода наблюдений. Показатели минимальной скорости кровотока в реципиентных артериях реперфузируемых мышечных лоскутов (до сосудистого анастомоза) начинали снижаться через 1 мес после операции с максимумом в промежутке 6–12 мес.

Снижение минимальной скорости кровотока в реципиентных артериях кожных лоскутов начиналось гораздо раньше, чем в мышечных, – после 10-х сут.

## **БОРЬБА ЗА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПЕРЕСАЖЕННОГО СВОБОДНОГО ЛОСКУТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ**

В своем докладе на Mayo Clinic & Chang Gung Symposium in Reconstructive Surgery (Мюнхен, Германия, 19–22 октября 2016 г.) лидер мировой реконструктивной микрохирургии в разделе опухолей головы и шеи Fu Chan Wei (Тайвань) разделил все интерпретации осложнений в микрососудистой хирургии на две группы: «интуитивные» и «научно обоснованные». Говоря об оценке перфузии пересаженных лоскутов, он вынужден был признать, что большое число методов (лазерная доплерометрия, фотоспектрометрия, комбинация лазерной доплеро-

метрии и фотоспектрометрии, транскутанная полярография, микродиализ, флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым и др.) недостаточно информативны либо дорогие и используются в ограниченном числе клиник.

Проанализировав более 1000 пересадок свободных лоскутов, выполненных в госпитале «Chang Gung», Fu Chan Wei пришел к выводу о том, что наиболее простыми и надежными тестами для оценки перфузии пересаженных лоскутов у европеоидов и монголоидов являются измерение температуры кожи и цвет кожи лоскута, капиллярный ответ в коже лоскута; у негроидов – данные контактной термометрии и микродиализа. Докладчик настаивал на факте недостаточного внимания врачей-микрохирургов на наличие ряда сопутствующих заболеваний, создающих плохой фон для реперфузии лоскутов.

По данным различных авторов, выживаемость пересаженных свободных лоскутов в разделе реконструктивной микрохирургии опухолей головы и шеи довольно высокая – 92–98% [30–33]. Частота осложнений небольшая (2–8%), однако мало кто сообщает о том, каким большим трудом достигались эти высокие показатели выживаемости лоскутов. На долю ревизий сосудистой ножки приходилось от 3,7 до 16,0% повторных операций [32–36]. Уровень успешности ревизии сосудистой ножки составлял 58% [37]. В этой связи большую актуальность приобрели исследования по ранней диагностике нарушений капиллярной перфузии крови в пересаженных лоскутах до их клинических проявлений. Наиболее чувствительными, но очень дорогостоящими среди них являются микродиализ и тканевая оксиметрия, которые постепенно начинают внедряться в клиническую микрохирургическую практику.

Микродиализ, в основе которого лежит электрохимический метод мониторинга внутритканевого метаболизма, – чрезвычайно чувствительная технология для оценки глубины ишемии в реперфузированных лоскутах. Он позволяет быстро определить уровень маркеров, характеризующих аэробный и анаэробный обмены в коже и подкожной клетчатке (глюкоза, лактат, пируват, глицерол). Недавние исследования в клинических условиях показали, что наиболее чувствительным и специфическим маркером послеоперационного состояния МР в тканях реперфузированного лоскута является отношение уровня лактата к уровню глюкозы (L/G), которое в норме составляет менее 1. При тромбозе в ножке лоскута – выше 25. После успешной ревизии ножки соотношение начинает нарастать [38].

Мы считаем, что для ранней диагностики даже незначительных ишемических проявлений в лоскуте, вызванных уменьшением кровотока

в МР, достаточными могут быть оценка капиллярного ответа и анализ крови на глюкозу (аэробный обмен) обычным глюкометром (норма – 6,8 ммоль/л).

Тканевая оксиметрия для оценки оксигенации лоскута на глубине 5–12 мм – неинвазивная околоинфракрасная спектроскопия для измерения концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина (в микромолярных концентрациях), цитохромоксидазы, воды, липидов с помощью инфракрасного излучения. Метод чувствительный, надежный, позволяет дифференцировать артериальный и венозный характер нарушений перфузии. Однако оборудование для тканевой оксиметрии весьма дорогостоящее и имеется сегодня только в ФГБУ «Центральный НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва).

Борьба за выживаемость пересаженного лоскута начинается уже интраоперационно. Это вызвано двумя основными причинами, которые появляются в ходе самой операции: выполненными микрососудистыми швами и нарушением ламинарного тока крови в донорской артерии и ее ветвях, что может активировать механизм тромбогенеза. Нарушение ламинарного тока крови обусловлено не только артериальными микрососудистыми швами, но и афферентной и эффекторной денервацией всего сосудистого русла реперфузированных лоскутов. Кровь, как неньютоновская жидкость, в условиях, когда замедляется скорость кровотока, становится менее текучей. Вязкость крови повышается, что вызвано увеличением молекулярных взаимодействий между эритроцитами, а также между белками плазмы крови и эритроцитами. Все это может привести к слипанию эритроцитов и даже к целым клеточным цепочкам (сладж-комплексам), что еще в большей степени увеличивает вязкость крови. Последняя сильно зависит от температуры тела и гематокрита. повышается примерно на 2% на каждый градус Цельсия при снижении температуры тела человека.

При нормальном 40%-м гематокрите относительная вязкость крови, согласно уравнению Пуазейля, учитывающему вязкость крови по отношению к вязкости воды, увеличивается до 4 (рис. 1). Но такое увеличение является нелинейным, т.е. повышение гематокрита сопровождается непропорциональным повышением относительной вязкости крови. Например, по данным вискозиметра, увеличение гематокрита всего на 20% (с 40 до 60%) сопровождается увеличением относительной вязкости крови на 100% (с 4 до 8) (рис. 2). Эти измерения были выполнены в пробах крови, забранных из артериальных сосудов различного диаметра до уровня артериол.

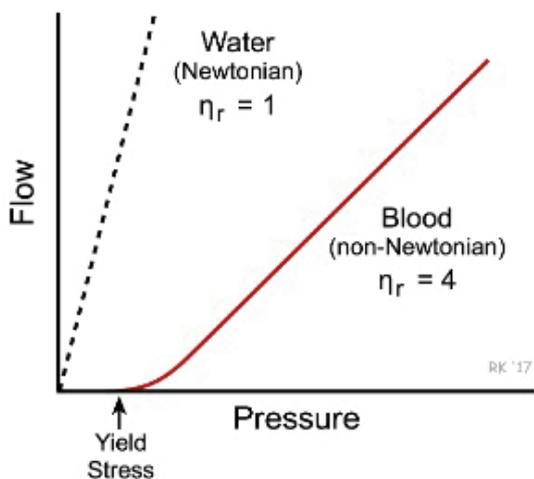


Рис. 1. Вязкость воды (ньютоновская жидкость) и крови (неньютоновская жидкость), описанные уравнением Пуазейля [44, 45]

Fig. 1. Viscosity of the water (Newtonian fluid) and blood (non-Newtonian fluid) described by the Poiseuille equation [44, 45]

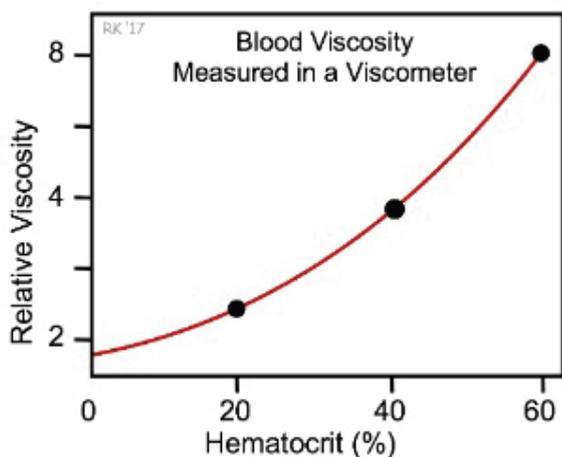


Рис. 2. Вязкость крови, измеренная вискозиметром [44, 45]

Fig. 2. Blood viscosity measured in a viscometer [44, 45]

Для сосудов МР природой был предусмотрен специальный компенсационный механизм снижения гематокрита в мелких сосудах (артериолах и капиллярах), описанный как феномен сигма (феномен Фарей–Линдквиста).

В капиллярах эритроциты деформируются (их диаметр больше диаметра просвета капилляров) и выстраиваются в цепочку, которая продвигается по капилляру подобно «змее», в оболочке из плазмы. Относительно этого тонкого слоя плазмы клетки крови легко скользят по направлению к венулам. В результате условия капиллярного кровотока улучшаются. Данный механизм помогает предотвратить повышение вязкости крови в сосудах МР, которое может произойти из-за снижения скорости кровотока в мелких артериальных сосудах. С учетом того, что капилляры (в отличие от артериол) не имеют нервной

регуляции, следует ожидать сохранение компенсационного механизма Фарей–Линдквиста, препятствующего увеличению вязкости в капиллярах денервированных свободных лоскутов.

Большое количество патофизиологов и клиницистов работали в направлении технологий уменьшения периферического сосудистого сопротивления в микрохирургических лоскутах (несвободные, свободные) различного состава. Основная задача их исследований – повышение текучести крови за счет снижения ее вязкости. Этим работам предшествовали эксперименты на хомячках с моделью 4-часовой турникетной ишемии / реперфузии скелетных мышц конечности для подбора молекулярной массы плазмозамещающего препарата декстрана в качестве корректора ишемических и реперфузионных повреждений в скелетных мышцах. Декстран – полимер глюкозы с различной молекулярной массой, в зависимости от которой растворы декстрана (Dx) дают различные функциональные эффекты. В экспериментах использовали Dx 1, Dx 40, Dx 60, Dx 70, Dx 110 и Dx 150. Все декстраны – в негемодилирующей дозе (5 мг/кг массы тела). Контроль – физиологический раствор. Изучали реперфузионные сосудистые (капиллярные) повреждения в скелетных мышцах конечностей через 30 мин после снятия турникета. В результате наиболее эффективным оказался Dx 40. Он увеличивал функциональную плотность капилляров, снижал лейкоцитарный роллинг и препятствовал лейкоцитарной адгезии. Однако ни одна из фракций декстрана, включая Dx 40, не смогла уменьшить постишемическую макромолекулярную экстравазацию [39].

Многие микрохирурги сделали вывод о полезности декстрана с низкой молекулярной массой (Dx 40) при свободной пересадке кожно-мышечных и мышечных лоскутов. Более того, еще в 1985 г. R. Reilly обнаружил у низкомолекулярного декстрана-40 эффект торможения процесса тромбогенеза: он угнетал функцию аккумуляции тромбоцитов, дестабилизировал полимеризацию фибрина, увеличивал время кровотока, улучшал микроциркуляцию [40]. Этот препарат стал широко внедряться в практику реконструктивной микрохирургии, однако через несколько лет были описаны тяжелые осложнения в виде анафилактического шока, отека легких и остановки дыхания [41, 42]. Врачи-микрохирурги вновь вернулись к пентоксифиллину (тренталу) – гемореологическому агенту, повышающему деформируемость (flexibility) эритроцитов и улучшающему микроциркуляцию в ишемизированных тканях [43]. Этот препарат, как известно, не влияет на свертывающую систему крови. Другими словами, пентоксифиллин стоит на страже компенсационного механизма Фарей–Линдквиста.

Идея уменьшения периферического сосудистого сопротивления в реперфузированных лоскутах продолжала волновать ученых, решивших разработать безопасные для пациента гемореологические препараты с такими же качествами как у декстрана-40 (реополиглюкина). За основу был взят 6%-й раствор гидроксипропилкрахмала (ГЭК). На современном рынке эти препараты представлены 6%-м раствором рефортана (волювен), 10%-м инфуколом и их многочисленными аналогами. Они снижают гематокритное число и вязкость крови. Снижение гематокритного числа (управляемая гемодилюция), с одной стороны, вызывает падение кислородной емкости крови, с другой стороны, снижение вязкости крови обеспечивает улучшение макро- и микроциркуляции, которое с компенсирует первый показатель. В этой связи были проведены многочисленные экспериментальные исследования на крысах линии Wistar, посвященные изучению влияния нормоволемической и гипervолемической гемодилюции на микроциркуляцию в реперфузированных эпигастральных лоскутах [44, 45] и на выживаемость лоскутов с рандомным кровотоком – McFarlane flap [46]. Нормоволемическая острая гемодилюция после запуска кровотока в лоскуте, вызванная удалением 2,25 см<sup>3</sup> крови и возвратом 2,25 см<sup>3</sup> в смеси физиологического раствора и 6%-го ГЭК в соотношении 50/50%, через сутки показала гематокритное число (26,80 ± 0,005) %. Гипervолемическую острую гемодилюцию после запуска кровотока вызывали удалением и последующим возвратом большего объема крови и внутрисосудистой смеси. Через сутки она показала гематокритное число (28,11 ± 0,04) %.

По данным микроангиографии 30%-м рентгеноконтрастным раствором микропаком, в обеих гемодилюционных группах происходило увеличение микроциркуляторной перфузии лоскутов. Выживаемость эпигастральных лоскутов (через 7 сут после операции) с нормо- и гипervолемической гемодилюцией была значительно выше (99,5 и 99,3% соответственно), чем без гемодилюции (70,55%,  $p < 0,05$ ) [44].

В хирургической практике встречаются случаи гибели лоскутов в результате перекрытия сосудистой ножки. В этой связи были проведены специальные экспериментальные исследования по изучению выживаемости несвободных эпигастральных лоскутов у 63 крыс линии Wistar при дозированных перекрытиях (90, 180, 270 и 360°) сосудистой ножки, без острой нормо- или гипervолемической гемодилюции и после ее создания. Была применена та же методика управляемой гемодилюции, что и в исследовании М. Amogoso и соавт., только объем забора и возврата был уменьшен до 2 см<sup>3</sup>. В контроле (без

гемодилюции) перекрыты сосудистой ножки на 90, 180 и 270° не сопровождались гемодинамическими расстройствами в лоскутах с изменением цвета кожи, отеком или венозным полнокровием. Гемодилюция не оказывала никакого влияния на выживаемость лоскутов после перекрытия сосудистой ножки лоскута на 90, 180, 270°. И только с перекрытием ножки в 360° в 38% случаев у животных контрольной группы развивался парциальный или тотальный некроз лоскутов. В остальных случаях наблюдались различные проявления нарушений гемодинамики в виде отека или венозного полнокровия. Оказалось, что управляемая гемодилюция серьезно влияет на выживаемость лоскутов после перекрытия сосудистой ножки на 360°. Если без гемодилюции (в контроле) выживаемость составила 81 %, то после острой гиповолемической гемодилюции – 98,7%, а после острой нормоволемической гемодилюции – 100% [45]. Позитивная роль нормоволемической гемодилюции была подтверждена и на лоскутах Мак Фарлейна [46].

Большой объем экспериментальных исследований по патофизиологии сосудистого русла в пересаженных свободных лоскутах различного тканевого состава, а также большой клинический опыт микрососудистых операций позволили выйти на формулирование алгоритма по профилактике и лечению осложнений после реперфузии реплантационных сегментов конечностей и пересадки разнообразных микрохирургических лоскутов (рис. 3, 4) [47]. Анализируя алгоритмы профилактики и лечения осложнений после реплантации и пересадки свободных лоскутов необходимо обратить внимание на использование медицинских пиявок при венозной недостаточности пересаженного лоскута. Натуральный гирудин улучшает параметры микроциркуляции в лоскутах через механизм ингибирования свободных радикалов кислорода в ишемизированных тканях [48]. Однако нередко сама процедура натуральной гирудотерапии вызывает психологическое отвращение у пациентов и требует профилактической антибиотикотерапии. В 2012 г. в лечебный процесс была внедрена технология «фармакологической пиявки» – использование синтетического аналога природного гирудина – бивалирудина, относящегося к специфическому и обратимому прямому ингибитору тромбина. Препарат вводят интрадермально в дозе 0,3 мг/кг массы тела. На коже лоскута делают насечки для пассивного венозного кровотечения [49]. Кроме этого, необходимо исключить применение тромболитических и гемореологических препаратов, которые могут вызвать тяжелые инфузионные осложнения. К ним относятся стрептокиназа и декстран-40 (реополиглюкин). Взамен стрептокиназы лучше

использовать рекомбинантный прямой активатор плазминогена – альтеплазу. А декстран-40 можно заменить современными растворами для

управляемой гемодилюции на основе гидроксиэтилкрахмала – 6%-й рефортан или 10%-й инфукол.



Рис. 3. Алгоритм профилактики осложнений при реплантации и протокол коррекции осложнений (Conrad M.H., Adams V.P., 2001) [47]

Fig. 3. Algorithm for the prevention of complications during replantation and the protocol for correcting complications (Conrad M.H., Adams V.P., 2001) [47]



Рис. 4. Алгоритм профилактики осложнений при пересадке свободного лоскута и протокол коррекции осложнений (Conrad M.H., Adams V.P., 2001) [47]

Fig. 4. Algorithm for the prevention of complications in free flap transplantation and the protocol for the correction of complications (Conrad M.H., Adams V.P., 2001) [47]

Большой интерес представляют интраоперационный и послеоперационный алгоритмы ведения пациентов (100%-й успех). Такой опыт существовал в Финляндии [27]: у 86 пациентов (средний возраст – 52 года), из которых 24 – хронические курильщики табака, имели место сопутствующие заболевания: бронхиальная астма (5 случаев), – артериальная гипертензия (11), сахарный диабет (16), атеросклеротические сосудистые заболевания (17), различные кардиопатии (12 случаев). Они все были пациентами Helsinki University Hospital. Им под общей анестезией севофлюраном были выполнены следующие пересадки комплексов тканей: 21 – свободные TRAM-лоскуты для реконструкции груди, 18 – свободные лучевые лоскуты для ликвидации дефектов мягких тканей после удаления опухолей головы и шеи.

Остальным 47 пациентам были выполнены свободные пересадки других лоскутов для ликвидации дефектов головы, шеи, туловища и нижних конечностей, возникших после травм или удаления опухолей: 20 – лоскуты широчайшей мышцы спины, 6 – прямой мышцы живота, 5 – нежной мышцы бедра, 8 – торакодорсальные (кожно-мышечные), 1 – кожно-мышечный вертикальный прямой мышцы живота, 7 – кожно-мышечные торакодорсальные с включением фрагментов кости лопатки. Все микрососудистые анастомозы выполнялись по типу «конец-конец». Средняя продолжительность первичной ишемии составила ( $71 \pm 25$ ) мин. Температура окружающей среды в операционной –  $+24^\circ\text{C}$ . Средняя интраоперационная кровопотеря – 1250 мл (от 500 до 3000 мл). Интраоперационная инфузионная терапия включала в себя подогретые 6%-й гидроксизетилкрахмал (плазмофузин) в дозе 20 мл/кг ( $(1100 \pm 190)$  мл) и раствор Ringer's acetate ( $(4400 \pm 950)$  мл) для стабилизации гемодинамики и создания средней гиперволюмической гемодиализии. Вязкость крови сильно зависит от температуры тела и гематокрита. Она увеличивается примерно на 2% на каждый градус Цельсия при понижении температуры тела человека. Низкомолекулярный гепарин (Фрагмин 2500 или 5000 UI s.c.) назначали вечером, накануне операции и продолжали ежедневно, пока пациент был лежащим.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроциркуляторное русло играет огромную роль в метаболических изменениях, которые развиваются в тканях свободного лоскута сразу после его включения в кровоток. Редукция терминального кровотока в тканях реперфузируемого лоскута в первые 6–12 ч после операции – серьезная проблема, требующая проведения соответствующей инфузионной терапии, плани-

рование и исполнение которой должно базироваться на фундаментальных патофизиологических данных. Их дефицит имеет место особенно тогда, когда встает вопрос разработки алгоритмов профилактики и лечения осложнений, нередко приводящих к гибели пересаженных свободных лоскутов. Поэтому реперфузированный лоскут в настоящее время рассматривают как «конечный орган нарушений гемодинамики», подобно сердцу, почке, глазу. Механизмы, компрометирующие микроциркуляторное русло реперфузируемых лоскутов, мало изучены. Были выявлены два механизма: 1) низкая толерантность кожно-мышечных и мышечных лоскутов к ишемии, приводящая к «no-reflow phenomenon» и «reflow paradox»; 2) медленная гибель лоскутов (до 6 нед), обусловленная повторно возникающими иммунными микротромбозами 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.). «Capillary no-reflow phenomenon» – феномен многофакторного происхождения, включающий артериальную обструкцию в сосудах МР (набухание клеток эндотелия), невыраженное артериоло-венулярное шунтирование, повреждение локальной эндотелиальной системы тромботической – фибринолитической в сторону активации фибринолиза и метаболического отека тканей лоскута в ответ на аноксию и ацидоз. «Reflow paradox» – это реперфузионные повреждения поперечнополосатых мышц после продолжительной ишемии, вызванные реактивными метаболитами кислорода (ионы кислорода, свободные радикалы, перекись), которые характеризуются лейкоцитарным тромбированием капилляров и экстравазацией лейкоцитов из просвета микрососудов в интерстициальное пространство. Профилактика тяжелых реперфузионных повреждений скелетных мышц после длительной первичной ишемии (более 4 ч) предполагает проведение мощной антиоксидантной и тромболитической терапии.

В настоящее время имеется довольно обширная информация по функциональному состоянию сосудов МР в реперфузированных кожно-фасциальных и кожно-мышечных лоскутах с состоятельными микрососудистыми анастомозами после непродолжительной первичной ишемии (60–90 мин). Интенсивность кровотока в МР свободных лоскутов регулируется артериолами. Однако в свободном лоскуте артериолы лишены нейрогенного компонента базального тонуса и находятся в состоянии неполного открытия. Это вызвано повреждением нейрогенного механизма открытия артериол, который в норме реализуется в ответ на эфферентную

тормозную импульсацию нейронов синусового узла в изоволюмический период сердечного цикла. На миогенный тонус артериол постоянно влияют рН среды и повышение напряжения  $\text{CO}_2$  в крови: снижение рН в тканях лоскута и повышение уровня  $\text{CO}_2$  в крови приводит к снижению миогенного тонуса ГМК артериол и увеличению притока крови в капилляры МР.

Доказана эффективность использования двух вазопрессоров (норэпинефрина и добутамина) для поддержания необходимого уровня артериального давления в донорских артериях с целью преодоления повышенного периферического сосудистого сопротивления и надежного контроля тканевой перфузии в реперфузируемых лоскутах. Восстановление нормального функционального состояния МР в пересаженных лоскутах начинается в разные сроки после их реперфузии: в тонких кожно-фасциальных лоскутах после 10-х сут, в мышечных – через 1 мес. По данным ультразвуковой флоуметрии, эти временные точки проходят на фоне снижения минимальной скорости кровотока (конечной диастолической скорости кровотока) в реципиентных и донорских артериях сосудистой ножки. Объемная скорость кровотока в реципиентных сосудах в сроки 10 дней, 1, 3, 6 и 12 мес после пересадки лоскутов не зависит от дооперационных величин, но связана с размерами лоскутов. В мышечных лоскутах, которые по объему обычно больше кожных, регистрируется и более высокая объемная скорость кровотока.

Что касается индекса резистентности, характеризующего величину периферического сосудистого сопротивления в кожно-фасциальных лоскутах, то он выше ( $(99 \pm 1)\%$ ), чем индекс резистентности в мышечных лоскутах ( $(89 \pm 9)\%$ ). Многие патофизиологи и клиницисты работают в направлении разработки эффективных технологий уменьшения периферического сосудистого сопротивления в микрохирургических лоскутах (несвободные, свободные) различного состава. Основная задача при этом – повышение текучести крови за счет снижения ее вязкости. С одной стороны, эффективное снижение гематокритного числа декстраном-40 (реополиглюкином), означает падение кислородной емкости крови, с другой стороны, снижение вязкости крови обеспечивает улучшение макро- и микроциркуляции, которое с лихвой компенсирует это падение. В арсенале эффективных гемореологических препаратов остается по-прежнему пентоксифиллин (трентал), повышающий деформируемость (flexibility) эритроцитов и улучшающий микроциркуляцию в ишемизированных тканях. Этот препарат не влияет на свертывающую систему крови. Доказана высокая эффективность управляемой нормоволюмической и средней гипертонической гемодилюции (6%-й ГЭК и раствор Рингера ацетата) для улучшения микроциркуляции в пересаженных лоскутах и даже в условиях частичного перекута сосудистой ножки. Все эти данные были учтены нами при формулировании модернизированного алгоритма профилактики и лечения осложнений в микрососудистой хирургии.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ames A., Wright L.R., Kowada M. et al. Cerebral ischaemia II. The no reflow phenomenon. *Amer. J. Pathology*. 1968;52(2):437-453.
2. Willms-Kretschemer K., Majno G. Ischaemia of the skin. Electron microscopic study of vascular injury. *Amer. J. Pathol.* 1969;54(3):327-353.
3. Miller S.H., Lung R.J., Graham W.P. 3rd et al. The acute effects of tourniquet ischaemia on tissue and blood gas tension in the primate limb. *J. Hand Surg.* 1978;3:11–20.
4. O'Brien McC., Morrison W.A. *Reconstructive microsurgery*. Churchill Livingstone: Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1987:540 p.
5. Zdeblick T.A., Shaffer J.W., Field G.A. An ischaemia-induced model of revascularization failure in replanted limbs. *J. Hand Surg.* 1985;10A(1):125-131.
6. Puckett C.L., Misholy H., Reinisch J.F. The effects of streptokinase on ischaemic flaps. *J. Hand Surg.* 1983;8:101-104.
7. Menger M.D., Pelican S., Steiner D. et al. Microvascular ischemia – reperfusion injury in striated muscle: significance of “reflow-paradox”. *Amer. J. Physiol.* 1992;263(6 (Pt/ 2)):1901-1906.
8. Goldberg J.A., Pederson W.C., Barwick W.J. Salvage of free transfers using thrombolytic agents. *J Reconstr Microsug.* 1989;5(4):351-356.
9. Rinker B.D., Stewart D.H., Pu L.L. et al. Role recombinant tissue plasminogen activator in free flap salvage. *J Reconstr Microsurg.* 2007;23(2):69-73.
10. Tran N.V., Bishop A.T., Convery P.A. et al. Venous congestive with subcutaneous rtPA. *Microsurgery.* 2006;26(5):370-372.
11. 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;62(11):e453–e454.
12. Ihler F., Matthias C., Canis M. Free flap salvage with subcutaneous injection of tissue plasminogen activator in head and neck patients. *Microsurgery.* 2013; 33(6): 478-481.

13. 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;12(1):8–25.
14. Menger M.D., Rucker M., Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary “no-reflow”. *Shock.* 1997;8(1):2-7.
15. Lee C., Kerrigan C.L., Picard-Ami L.A. Jr. Cyclophosphamide-induced neutropenia: Effect of postischemic skin flap survival. *Plast Reconstr Surg.* 1992;89:1092-1097.
16. 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;75:246-255.
17. Petrasek P.F., Liauw S., Romaschin A.D. et al. Salvage of postischemic skeletal muscle by monoclonal antibody blockade of neutrophil adhesion molecule CD18. *J Surg Res.* 1994;56:5–12.
18. Liu X., Peter F.W., Barker J.H. et al. Leukocyte-endothelium interaction in arterioles after ischemia and reperfusion. *J Surg Res.* 1999; 87: 77–84.
19. Sen C.K. The general case for redox control of wound repair. *Wound Repair Regen.* 2003;11(6):421–438.
20. Gusik T.J., Korbut R., Adamek-Gusik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54:469-487.
21. Theopold U., Schmidt O., Soderhall K. et al. Coagulation in arthropods: defence, wound closure and healing. *Trends Immunol.* 2004;25:289-294.
22. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.-L. et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nature Medicine.* 2010;16(8):887–896.
23. Pfeiler S., Massberg S., Engelmann B. Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Tromb Res.* 2014;133(1):35-37.
24. Weinzweig N., Gonzales M. Free tissue failure is not an all-or-none phenomenon. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96(3):648-660.
25. Salmi A.M., Tierala E.K., Tukiainen E.J. et al. Blood flow in free muscle flaps measured by color Doppler ultrasonography. *Microsurgery.* 1995;15(19):666-672.
26. Lorenzetti F., Salmi A.M., Ahovuo J. et al. Postoperative changes in blood flow in free muscle flaps: a prospective study. *Microsurgery.* 1999;19(4):196-199.
27. Lorenzetti F., Suominen S., Tukiainen E. et al. Evaluation of blood flow in free microvascular flaps. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17(3):163-167.
28. Nasir S., Baykal B., Altuntas S. et al., Hemodynamic differences in blood flow between free skin and muscles flaps: prospective study. *J Reconstr Microsurg.* 2009;25(6):355-360.
29. Klabunde R. *Cardiovascular physiology concepts.* 2nd ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2011:243 p.
30. Brown J.S., Devine J., Magennis P. et al. Factors that influence the outcome salvage in free tissue transfer. *Brit J Oral Maxillofac Surg.* 2003;41(1):15-20.
31. Griffin J.R., Thornton J.F. Microsurgery: free tissue transfer and replantation. *Sel readings Plast. Surg.* 2005;10(5(2)):39.
32. Eckardt A., Meyer A., Laas U. et al. Reconstruction on defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience. *Brit. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2007;45(1):11-15.
33. Novakovic D., Patel R.S., Goldstein D.P. et al. Salvage of failed free flaps used in head and neck reconstruction. *Head Neck Oncol.* 2009;1(33):1–5.
34. Knobloch K., Gohritz A., Meyer-Marcotty M. et al. On noninvasive tissue oximetry for flap monitoring: an initial study. *J Reconstr Microsurg.* 2008;24(8):599-600.
35. Yu P., Chang D.W., Miller M.J. et al. Analysis 49 cases of flap compromise in 1310 free flaps for head and neck reconstruction. *Head and Neck.* 2009;31(1):45–51.
36. Ho M.W., Brown J.S., Magennis P. et al. Salvage outcomes of free tissue transfer in Liverpool: trends over 18 years (1992–2009). *Brit J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(1):13–18.
37. Lin S., Nguyen M., Chen C. et al. Tissue oximetry monitoring in microsurgical breast reconstruction to decrease flap loss. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(3):1080-1085.
38. Setala L., Gudaviciene D. Glucose and lactate metabolism in well-perfused and compromised microvascular flaps. *J Reconstr Microsurg.* 2013;29(8):505–510.
39. Steinbauer M., Harris A.G., Messmer K. Effects of dextran on microvascular ischemia/reperfusion injury in striated muscle. *Amer. J. Physiol.* 1997;272(4, 2):. H. 1710-1716.
40. Reilly R. *Anticoagulate, antithrombotic and thrombolytic drugs: The pharmacological based of therapeutics.* New York: Macmilan, 1985:231 p.
41. 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; 112(6): 1534-1539.
42. Sun T.V., Chien S.H., Lee J.T. et al. Is dextran infusion as an antithrombotic agent necessary in microvascular reconstruction on the upper aerodigestive tract. *J. Reconstr. Microsurg.* 2003; 19(7): 463-466.

43. Kronen G., Ferder M., Hunzicker K. et al. The use pentoxiphylline in microvascular surgery. *J. Reconstr. Microsurg.* 1994;10(1):17-20.
44. Amoroso M., Ozkan Oz., Ozkan O. et al. The effect of normovolemic and hypervolemic hemodilution on microsurgical model: Experimental study in rats. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015;136(3):512-519.
45. 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;137(2):339-346.
46. Demir C.Y. Effects of normovolemic hemodilution on survival of skin flaps: An experimental study. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:1434-1440.
47. Conrad M.H., Adams W.P. Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001;108(7):2088-2096.
48. Guo-Qian Y., Gang W., Zhi-Yong S. Investigation on the microcirculation effect of local application of hirudin on porcine random skin flap venous congestion. *Cell Biochem. Biophys.* 2012;62(1):141-146.
49. Harun A., Kruer R.M., Lee A. et al. Experience with pharmacologic leeching with bivalirudin for adjunct treatment of venous congestion of head and neck reconstructive flaps. *Microsurgery.* 2018;38(6):643-650.

*Поступила в редакцию 16.03.2020, утверждена в печать 24.04.2020*  
*Received 16.03.2020, accepted for publication 24.04.2020*

**Сведения об авторах:**

**Байтингер Владимир Фёдорович\***, д-р мед. наук, профессор, президент АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск), профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск).  
<https://orcid.org/0000-0002-5845-588X>.  
Тел.: 8 (3822) 64-57-53, 8-913-803-3286.  
e-mail: baitinger@mail.tomsknet.ru

**Селянинов Константин Владимирович**, д-р мед. наук, доцент, зам. директора по лечебной работе АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск).  
<https://orcid.org/0000-0002-0850-6140>.  
Тел.: 8 (3822) 64-53-78, 8-903-914-8206.  
e-mail: kostya-ivanow@yandex.ru

**Information about authors:**

**Vladimir F. Baytinger\***, Dr. Med. sci., Professor, President, Institute of Microsurgery, Tomsk, Russia; Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.  
<https://orcid.org/0000-0002-5845-588X>.  
Tel.: +7 (3822) 64-57-53, +7-913-803-3286.  
e-mail: baitinger@mail.tomsknet.ru

**Konstantin V. Selianinov**, Dr. Med. sci., Associate Professor, deputy Director for medical work, Institute of Microsurgery, Tomsk, Russia  
<https://orcid.org/0000-0002-0850-6140>.  
Tel.: +7 (3822) 64-53-78, +7-903-914-8206  
e-mail: kostya-ivanow@yandex.ru