

**Н. А. Осипова, М. С. Ветшева, И. В. Решетов, П. М. Ермолаев, Т. П. Хованская, Н. В. Железкина**

**СПЕЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ И  
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С  
МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ АУТОПЛАСТИКОЙ**

*Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена*

**SPECIAL ASPECTS OF ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE IN  
ONCOLOGICAL OPERATIONS WITH MICROSURGICAL AUTOPLASTY**

*N. A. Osipova, M. S. Vetsheva, I. V. Reshetov, P. M. Yermolaev, T. P. Khovanskaya, N. V. Zhelezkina*

*The efficiency of the most rational antithrombotic, rheological, and antiischemic agents was evaluated: low-molecular heparin fraxiparin, nonsteroid antiinflammatory drug ketoprofene (ketonal), perfluorane, and antikinogen contrycal. Twenty-eight patients divided into 3 groups were examined before, during, and after extensive interventions with simultaneous microsurgical plastic repair by complex autotissue grafts. Results of treatment of 17 patients, in whom therapeutic and prophylactic complex including fraxiparin, perfluorane, and contrycal was used, deserve special attention. Use of this drug complex according to the proposed protocol creates optimal conditions for maintaining blood supply and oxygenation of the transplant at the expense of deceleration of blood clotting, decrease of blood viscosity, and decrease of erythrocyte and platelet aggregation. Complete healing of transplants was attained in all patients, who were discharged with good plastic results.*

Операции с микрохирургической техникой являются новым направлением в онкологии, которое пока не имеет широкого развития из-за сложности не только собственно хирургической техники, но и проблем, связанных с необходимостью разработки технологий по поддержанию жизнеспособности реплантируемых реваскуляризированных аутоканей. Эти проблемы в онкохирургической практике стоят значительно острее, чем при обычных микрохирургических операциях в силу целого комплекса причин.

Микрохирургическая аутопластика в онкологии применяется только в отдельных высокотехнологичных учреждениях при удалении особо обширных опухолей с образованием большого раневого дефекта, не устранимого с помощью местных тканей. Такие операции сопряжены с массивной травмой и кровопотерей, сверхдлительностью.

Пациенты с местно-распространенными опухолями, как правило, характеризуются серьезными нарушениями гомеостаза, связанными с раковой интоксикацией и последствиями предоперационного противоопухолевого (химиолучевого) лечения (нарушение иммунитета, метаболизма, гиперкоагуляция и др.). Химиолучевое лечение, кроме общего токсического воздействия на организм, приводит к неблагоприятным изменениям местных тканей (рубцевание, ухудшение эластичности микрососудистой сети). Особенно сложны проблемы, связанные с реконструктивно-пластическими операциями, выполняемыми одновременно с удалением распространенных опухолей ротоглотки, гортаноглотки, корня языка, верхней и нижней челюсти. Эти операции предполагают одновременную пластику не только лица кожно-мышечным, мышечно-костным лоскутами, но и глотки желудочно-сальниковым комплексом. Сохранение проходимости множественных микрососудистых анастомозов после аутотрансплантации тканевых аутокомплексов у онкологического больного в процессе длительной травматической операции в условиях общей анестезии требует особых подходов, поскольку даже после малотравматичных микрохирургических операций у неонкологических пациентов тромбозы микрососудистых анастомозов и связанные с ними некрозы трансплантатов развиваются в среднем в 13% случаев [14].

При онкологических операциях с аутотрансплантацией свободных тканевых лоскутов на фоне применения традиционных средств профилактики местных осложнений (реополиглюкин, трентал, ацетилсалициловая кислота) частота развития частичных или полных некрозов лоскутов достигает 39% [3].

По данным тех же авторов, этот показатель удастся снизить до 19% при использовании комплекса физиотерапевтических воздействий, стимулирующих микроциркуляцию и репаративные процессы: предоперационное ультразвуковое воздействие на ткани будущего лоскута в донорской зоне, внутритканевый электрофорез трентала в зоне пластики и лазеротерапия в раннем послеоперационном периоде в зоне пластики.

Таким образом, сохранение жизнеспособности тканей аутоотрансплантата представляет сложную проблему, особенно для онкологических больных.

В МНИОИ им. П. А. Герцена сложная отрасль онкологической микрохирургии интенсивно развивается, что ставит дополнительные специальные задачи перед службой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, поскольку достижение хорошего результата этих операций невозможно без специальных мероприятий по обеспечению жизнеспособности пересаженных аутоклеток. Эти мероприятия являются дополнительной составной частью анестезиологического пособия и послеоперационной интенсивной терапии.

Следует выделить несколько важнейших направлений поддержания жизнеспособности аутоотрансплантата: профилактика тромбирования микрососудистых анастомозов, обеспечение хорошей микроциркуляции тканей аутоотрансплантата и их оксигенации. Этими задачами должен определяться выбор лечебно-профилактических мероприятий.

Антитромботическая профилактика является неотъемлемым компонентом обеспечения операций этого типа. В последнее время традиционный антикоагулянт - нефракционированный гепарин (НФГ) вытесняется низкомолекулярными гепаринами (НМГ) благодаря их лучшей биодоступности и быстрому всасыванию при подкожном введении, большей продолжительности действия, отсутствию необходимости в постоянном лабораторном контроле терапии, меньшей вероятности развития тромбоцитопении [9]. Большая часть публикаций, касающихся антитромботической профилактики в сосудистой хирургии, основана на стандартном гепарине. Его недостатки общеизвестны. Внедрение в практику НМГ способствовало улучшению результатов и снижению осложнений после сосудистых операций. На примере НМГ - фраксипарина, примененного в процессе хирургического лечения артериальных тромбозов, показано, что он обеспечивает удобство терапии, низкий риск кровотечений, снижение агрегационной способности тромбоцитов, отсутствие потребления плазменных факторов [10, 16].

Многочисленная литература по разным НМГ посвящена их применению в основном для профилактики и лечения венозных тромбозов, повторного инфаркта миокарда, антитромботической профилактики в ортопедической, абдоминальной хирургии, акушерстве. Онкологические заболевания также сопряжены с высоким риском тромбоэмболических осложнений. В настоящее время установлено, что в основе часто возникающих раковых тромбозов лежит активация процессов свертывания преимущественно по внешнему механизму (воздействие тканевого тромбопластина и так называемых раковых прокоагулянтов на факторы свертывания) на фоне повреждения и снижения тромборезистентности сосудистого эндотелия под влиянием фактора некроза опухолей и других цитокинов, гиперфибриногенемии, активации агрегации тромбоцитов и др. [2]. В связи с этим при хирургическом лечении онкологических больных требуется длительная антикоагулянтная терапия, которую безопаснее осуществлять с помощью НМГ ввиду их вышеперечисленных преимуществ перед НФГ. Учитывая более выгодные свойства НМГ, мы в последнее время перешли на использования НМГ (фраксипарин) при онкологических операциях с микрососудистой техникой (см. ниже).

Поддержание хорошей микроциркуляции наряду с антитромботическими мероприятиями является необходимым условием адекватного кровоснабжения тканей аутоотрансплантата и профилактики сосудистого тромбоза. Для этого необходима прежде всего стабильная общая гемодинамика во время всего периода анестезии, операции и послеоперационной интенсивной терапии (без периодов гипотензии), что обеспечивается в основном благодаря полноценной инфузионно-трансфузионной терапии. К специальным средствам улучшения микроциркуляции относят традиционные дезагреганты группы дипиридамола (курантил, эуфиллин, папаверин),

пентоксифиллин (трентал), а также нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) [5]. Среди последних классическим средством является ацетилсалициловая кислота (АСК). Мы располагаем положительным опытом интра- и послеоперационного внутривенного применения водорастворимого препарата АСК — ацелизина как дезагреганта (без использования гепарина) при онкологических операциях с микрохирургической аутопластикой у 42 больных. По данным вискозиметрии и электрокоагулографии на фоне действия ацелизина происходили плавное и длительное увеличение времени начала и продолжительности свертывания крови (умеренная гипокоагуляция), активация исходно подавленного фибринолиза, снижение вязкости цельной крови и индекса агрегации эритроцитов, т. е. создавались условия для улучшения текучести крови через мелкие сосуды [1, 12]. Периперационный микрососудистый тромбоз в этой группе наблюдений имел место у 1 (2,38%) из 42 пациентов. В контрольном исследовании с обычным гепарином (36 пациентов) отмечено более резкое и кратковременное наступление гипокоагуляции в ответ на гепарин, снижение исходно повышенных вязкости цельной крови и индекса агрегации эритроцитов, но достоверно снижался индекс деформируемости эритроцитов, что могло способствовать ухудшению текучести крови. Сосудистый тромбоз в этой группе произошел у 2 (5,5%) из 36 пациентов.

Таким образом, наш предшествующий опыт указывает на целесообразность использования при пластических онкологических операциях с микрохирургической техникой НСПВП в качестве дезагреганта, однако водорастворимые препараты АСК (аспизол, ацелизин и др.) весьма дороги, поэтому экономически оправдано исследовать в этом аспекте другие, более доступные и более простые в применении препараты этой группы, в частности кетопрофен.

*Адекватная оксигенация* (доставка кислорода) к лоскуту аутоканей зависит от качества кровотока в лоскуте и кислородной емкости притекающей крови. Основные медикаментозные средства поддержания периферического кровотока (антикоагулянты, дезагреганты) рассмотрены выше. Не меньшее значение имеет фактор гемодилуции, которая, по нашему опыту, при этих операциях должна достигать значительной степени (Ht 32— 33%), чтобы поддержать кровоток в лоскуте. Вместе с тем повышенная потребность в кислороде пересаженных тканей, перенесших аноксию, заставляет искать пути максимального удовлетворения этой потребности, особенно в условиях гемодилуции. В этом аспекте разумной альтернативой представляется использование кровезаменителя с газотранспортной функцией — перфторана, который, не связывая кислород, является простым его переносчиком. Благодаря отсутствию химической связи кислорода с перфтораном его высвобождение в тканях значительно облегчено, по сравнению с кровью [19].

По данным создателей перфторана, он обеспечивает эффективный транспорт кислорода благодаря высокой собственной кислородоемкости, низкой вязкости, малым размерам частиц (в 100 раз меньше эритроцита), их суммарной поверхности, увеличению эффективной поверхности газообмена эритроцитов, окруженных средой из частиц перфторана [6]. Некоторые авторы выражают сомнение по поводу лечебной эффективности перфторана, в частности, при кровопотере, и полагают, что он уступает в этом отношении аутологичной крови и растворам гемоглобина [18], однако экспериментальные и клинические исследования указывают на наличие у перфторана собственной кислородотранспортной функции, способствующей поддержанию удовлетворительного кислородного обмена даже при экстремально низких значениях гемоглобина [8]. Показано, что перфторан улучшает кислородный баланс при анемии, обусловленной желудочно-кишечными кровотечениями, способствует увеличению насыщенности кислородом гемоглобина и обеспечивает отдачу кислорода тканям [7].

Убедительны и интересны в аспекте нашего исследования данные [17] о противоишемических свойствах перфторана, способного растворяться в липидах клеточных мембран, растворять в себе кислород и  $\text{CO}_2$  и становиться частью транспортной системы кислорода в тканях организма. Экспериментальные и клинические данные этих авторов указывают на способность перфторана уменьшать ишемическое повреждение трансплантируемых органов и улучшать результаты трансплантации.

Приведенные данные литературы убеждают в целесообразности применения перфторана в системе мероприятий по поддержанию кровотока и оксигенации в реперфузируемых аутоканях пациента при онкологических пластических операциях. Приступая к этим исследованиям, мы исходили прежде всего из безопасности новой тактики для онкологического больного, поэтому сразу исключили применение больших доз перфторана, которые могут приводить к тяжелым аллергическим реакциям [8], и начали с использования малых доз, сохраняя в силе общие принципы ведения этих пациентов на этапах анестезии и послеоперационной интенсивной терапии (см. ниже).

Таким образом, в соответствии с рассмотренными основными направлениями поддержания жизнеспособности реплантируемых тканевых аутокомплексов предпринято исследование по оценке наиболее рациональных антитромботических (НМГ - фраксипарин), противоишемических (перфторан) и реологических (НСПВП - кетопрофен (кетонал)) средств.

**Материал и методы.** Исследование проводится у пациентов 3 групп в зависимости от используемых средств улучшения кровоснабжения и оксигенации аутотрансплантата.

Постоянными компонентами во всех группах являются антикининоген контрикал, значение которого в уменьшении посттравматических нарушений в оперированных тканях обосновано нами ранее, и этот агент используется в нашей практике как обязательный при всех обширных операциях в течение последних 10 лет [11, 13, 15], а также антикоагулянт НМГ — фраксипарин. В качестве дополнительных компонентов в разных группах используются дезагрегант кетопрофен (кетонал), газотранспортный кровезаменитель перфторан или традиционное средство улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови - трентал. По характеру применения средств защиты аутотрансплантата группы выглядят следующим образом: 1-я — фраксипарин, контрикал, трентал; 2-я — фраксипарин, контрикал, кетонал; 3-я — фраксипарин, контрикал, перфторан.

К моменту написания этой статьи обследовано 28 больных, большую часть которых (17) составили пациенты 3-й группы (эти исследования представляли для нас наибольший интерес), по которой и будет проведен основной анализ в этой работе. В остальных группах сбор материала только начат (1-я — 8 пациентов, 2-я — 3 пациента).

В исследование включены взрослые онкологические больные 25 - 59 лет обоего пола (средняя масса тела  $67,5 \pm 10,1$  кг) с местно-распространенными опухолями неполостных локализаций, которым выполнены радикальные операции с одновременной микрохирургической пластикой комплексами аутоканей (кожно-мышечный, костно-мышечный, желудочно-сальниковый др.). Преобладали пациенты с большими обезображивающими рецидивными опухолями костей и мягких тканей лица, гортаноглотки. Все больные ранее перенесли хирургическое лечение в сочетании с лучевой и/или химиотерапией, т. е. имели распространенный онкологический процесс и относились по физическому состоянию ко II - III категории ASA, а с учетом масштабов и длительности выполняемых им операций имели по классификации МНОАР значительный или высокий операционно-анестезиологический риск. Критериями исключения служили: возраст старше 60 лет, недостаточность кровообращения, дыхания, функции печени, почек, гипокоагуляция, дефицит факторов свертывания крови.

Общую анестезию проводили по поликомпонентному принципу с применением сбалансированных доз реланиума ( $0,07 \pm 0,003$  мг/кг•ч), фентанила ( $0,0026 \pm 0,00013$  мг/кг•ч), калипсола ( $1,1 \pm 0,08$  мг/кг•ч), дроперидола ( $0,008 \pm 0,0028$  мг/кг•ч). Роль дополнительного компонента анестезии выполнял контрикал (суммарно 50 000 - 100 000 МЕ), а во 2-й группе также кетонал (1,5 мг/кг за 1 ч до начала анестезии) как анальгетики периферического действия. Тотальную кураризацию поддерживали ардуаном.

Фраксипарин вводили под кожу живота по схеме: 0,3 - 0,6 мл (с учетом массы тела) за 2 ч до начала операции, затем после операции каждые 12 ч в течение 5 - 9 сут с последующим переходом на антитромботическую профилактику аспирином 100 - 200 мг/сут.

Во время операции на этапе формирования микрососудистых анастомозов и включения кровотока через них во 2-й группе применяли реополиглукин, а в 1-й группе и трентал, а затем продолжали введение этих препаратов в схеме послеоперационной интенсивной терапии.

Внутривенную капельную инфузию перфторана в 3-й группе начинали на этапе формирования аутотрансплантата и завершали к моменту пуска кровотока через сформированные микрососудистые анастомозы. Объем интраоперационной инфузии перфторана составил от 200 до 400 мл (в среднем 4,5 мл/кг). В раннем послеоперационном периоде перфторан вводили в дозе 200-300 мл (в среднем 3,3 мл/кг) ежедневно в течение 2 дней.

#### Динамика основных показателей состояния пациентов на этапах анестезии и операции

Показатель	Этап исследования				
	исход (до операции)	перед началом операции	основной этап операции	конец операции	ранний послеопера- ционный период
АД <sub>сист</sub> , мм рт. ст.	124	138*	149*	131	144
АД <sub>диаст</sub> , мм рт.ст.	79	88*	98*	87	81
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	79	83	84	84	103*
Показатели КОС (капиллярной крови) рН, у. е.	7,42	7,49*	7,45	7,43	7,4
рО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	69	124,5*	127*	124*	83
рСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	38	31*	33*	38	40
ВЕ, у. е.	0,76	1,25*	-0,2	1,05	-0,07
Диурез, мл/кг- ч			2,6		1,8

\* -  $p < 0,05—0,01$  по отношению к исходному этапу.

У всех больных во время анестезии и операции применяли комплекс общих мероприятий, способствующий поддержанию микроциркуляции: гемодилюция (Ht 32—33%), высокий темп внутривенных инфузий (9 - 10 мл/кг-ч) и мочеотделения (2,5 мл/кг-ч); предотвращение теплопотерь (электроподогрев матраца, инфузионных сред, вдыхаемой смеси), инфузионная терапия с преобладанием кристаллоидов и свежезамороженной плазмы (СЗГТ). Эритро массу применяли при значительной кровопотере (более 1,5 л) с учетом поддержания заданного уровня гематокрита. Соотношение инфузионно-трансфузионных сред согласно анализу, выполненному у больных 3-й группы, составило: кристаллоиды/коллоиды/СЗП/эритро масса = 6,4: 1,3 : 3,5 : 1.

Для оценки состояния больных и эффективности специальной антитромботической и реологической терапии использован комплекс методов исследования: динамическая регистрация показателей кровообращения (АД, ЧСС, ЦВД, ЭКГ), КОС и газообмена, диуреза, гематологических показателей (Hb, Ht, тромбоциты); пульсовая оксиметрия, гемостазиограмма (активированное частичное тромбопластиновое время - АЧТВ, тромбиновое время - ТВ, протромбиновое время - ПВ, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, содержание фибриногена (Ф), продуктов деградации фибрина (ПДФ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови, фибринолиз-тест), электрокоагулограмма (время начала и продолжительности свертывания крови, время начала и степень выраженности фибринолиза), показатели вискозиметрии (вязкость цельной крови - ВЦК, при скоростях сдвига 250, 200, 100,

20 с<sup>-1</sup>, индекс агрегации эритроцитов, индекс деформации эритроцитов). Проводился учет кровопотери (весовым способом) и инфузионных сред.

Параллельно проводили исследования состояния тканевого метаболизма и эндотоксикоза, что будет предметом отдельной публикации.

Вся полученная информация вносится в специально разработанный протокол и подвергается компьютерному анализу.

Течение общей анестезии оценивается по обычным гемодинамическим и метаболическим критериям на этапах: за 2-3 дня до операции, перед началом анестезии, после индукции анестезии, в начале хирургических манипуляций, на высоте операции, сразу после ее окончания, в 1, 2 и 3-и сутки после операции.

Гемокоагуляционные и гемореологические показатели анализируются на этапах: 1-й — за 2-3 дня до операции, 2-й — на операционном столе перед началом анестезии, 3-й — после формирования аутооттрансплантата, 4-й — после пуска кровотока через сосудистые анастомозы, 5-й — в 1-е сутки после операции до введения перфторана или трентала, 6-й — после введения, на фоне действия перфторана или трентала, 7, 8-й — на 2-е и 3-и сутки после операции на фоне действия соответствующей антикоагулянтной и дезагрегантной терапии.

Проводился учет и анализ осложнений анестезии и операции, тромботических и геморрагических осложнений, некроза трансплантатов, повторных операций, исходов лечения.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики. Сравнение результатов проведено с использованием критериев Стьюдента, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** Продолжительность оперативных вмешательств у больных основной группы, получавших фраксипарин и перфторан, составила от 3,6 до 10,1 ( $6,5 \pm 0,7$ ) ч, операционная кровопотеря - от 500 до 7000 ( $2914 \pm 626$ ) мл. Кровопотеря, превысившая 2 л, имела место у половины пациентов. Гемодинамических и гемокоагуляционных расстройств, связанных со значительной кровопотерей, на фоне опережающей инфузионно-трансфузионной терапии и планового введения контрикала не отмечено.

Показатели кровообращения оставались стабильными в течение всей анестезии и операции (АД и ЧСС на основном этапе и в конце операции несколько превышали исходную норму, что может быть связано с умеренной целенаправленной гиперинфузией; см. таблицу).

На фоне ИВЛ, проводившейся в режиме умеренной гипервентиляции и гипероксигенации, поддерживался высокий уровень рО<sub>2</sub> в капиллярной крови — 123 - 127 мм рт. ст. (при исходном 68,9) (см. таблицу), что особенно важно при применении перфторана. Показатель рН на всех этапах исследования сохранялся в пределах нормальных значений, как и ВЕ, т. е. метаболический ацидоз не развивался, несмотря на продолжительность операций, в том числе у пациентов с высокой кровопотерей.

Интересно, что начало капельной инфузии перфторана, проводившейся по правилам, определенным инструкцией, почти у всех (15 из 17) пациентов сопровождалось умеренным снижением АД<sub>сист</sub> в среднем со  $133,1 \pm 5,1$  до  $121,5 \pm 3,8$  мм р. ст. ( $p < 0,05$ ) без изменения ЧСС. Клинически это сочеталось с порозовением кожных покровов, указывающим на увеличение периферического кровенаполнения.

Отсутствие ацидотических изменений в капиллярной крови на этапах исследования косвенно говорит о сохранении нормальной периферической циркуляции в тканях и органах, что подтверждает и высокий темп мочеотделения в течение всей операции и раннего послеоперационного периода (см. таблицу).

Особый интерес представляет состояние гемокоагуляции и реологии на этапах операции и раннего послеоперационного периода, от которых непосредственно зависит кровоснабжение аутооттрансплантата, а, следовательно, и результат микрохирургической операции, тем более что в исходном состоянии у наших больных имелись признаки повышенной тромбоопасности:

снижение фибринолитической активности, увеличение вязкости цельной крови, плазмы и сыворотки, РМФК, агрегационной тромбоцитов и эритроцитов.

Проведение интраоперационной гемодилюции путем инфузионной терапии считали важным условием оптимизации периферического кровотока в этих условиях. Снижение исходно нормальных значений Hb и Ht достигалось уже к этапу забора лоскута аутоканей (рис. 1) и поддерживалось в течение всей операции. Исходный средний уровень Hb составил  $133,8 \pm 4,5$ , Ht -  $41,8 \pm 1,6$ , к концу операции эти показатели снижались соответственно до  $106,1 \pm 5,8$  и  $33,7 \pm 1,8$  (см. рис. 1).

В ранние сроки послеоперационного периода анемия несколько увеличивалась, что у некоторых больных требовало гемотрансфузии наряду с ежедневным введением перфторана.

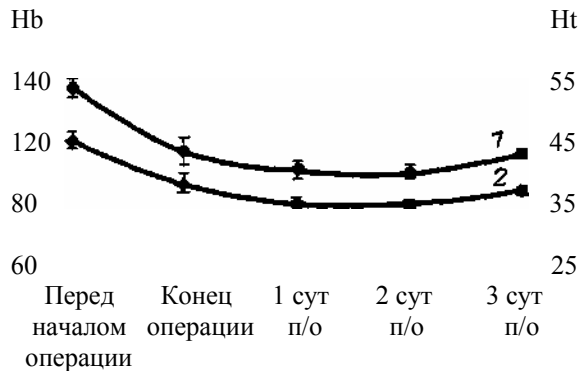


Рис.1. Динамика средних показателей гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht) во время и после операции.

Кривая 1 - Hb, кривая 2 - Ht;  $p < 0,01$  по сравнению с исходным этапом.

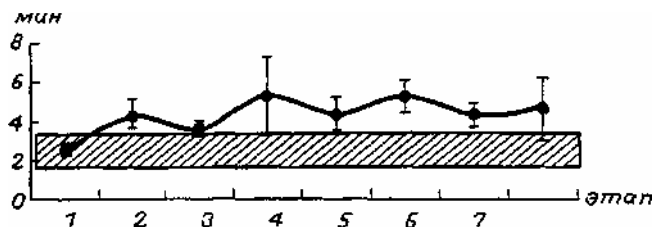


Рис.2. Продолжительность свертывания крови на этапах операции и раннего послеоперационного периода (заштрихована полоса нормы).

Примечание: этапы на рис. 2-9, см. в тексте.

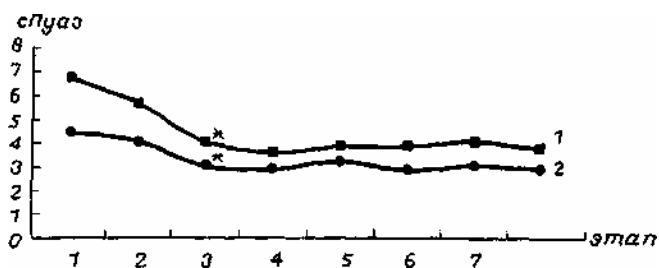


Рис. 3. Динамика средних значений вязкости цельной крови (ВЦК) при скоростях сдвига 20, 250 с<sup>-1</sup>, на этапах операции и раннего послеоперационного периода.

Кривая 1 – ВЦК 20 с<sup>-1</sup>, кривая 2 – ВЦК 250 с<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$  по сравнению с исходным этапом, \* -  $p < 0,01$  по сравнению с предыдущим.

Динамика показателей свертывания крови характеризовалась сохранением в пределах нормальных значений времени начала свертывания при наличии тенденции к увеличению времени окончания и общей продолжительности свертывания (рис. 2), т. е. происходило замедление образования сгустка, что в сочетании с поддержанием хорошей периферической циркуляции является положительным фактором профилактики тромбообразования, хотя можно предполагать возможное увеличение на этом фоне операционной кровопотери, которая колебалась от 500 до 7000 (2914 + 626) мл. Максимальные объемы кровопотери зарегистрированы при наиболее обширных операциях, в том числе с нейрохирургическим компонентом (краниоорбитофациальная резекция с резекцией твердой мозговой оболочки, шейной лимфаденэктомией, одновременной пластикой желудочно-сальниковым лоскутом и аутодермой; резекция верхней и нижней челюсти с мышцами дна полости рта и ротоглотки, шейной лимфаденэктомией и одновременной пластикой дефекта желудочно-сальниковым лоскутом и др.), что вполне объяснимо. При большом объеме кровопотери на фоне плановой терапии контрикалом, инфузии значительных количеств свежезамороженной плазмы ( $2013 \pm 306,9$  мл) и при необходимости эритромаcсы ( $570,0 \pm 160,8$  мл) постгеморрагических осложнений не возникало.

Оценка показателей вискозиметрии выявила снижение ВЦК по сравнению с исходной, уже начиная со 2-го этапа (перед началом операции) на фоне действия фраксипарина. Снижение ВЦК продолжалось во время операции, достигнув самого низкого уровня после введения перфторана и продолжая оставаться значительно ниже исходной на всех этапах интра- и послеоперационного наблюдения (рис. 3). Это способствует улучшению микроциркуляции и, вероятно, связано с установленным на всех этапах исследования снижением индекса адгезивно-агрегационных свойств эритроцитов (рис. 4).

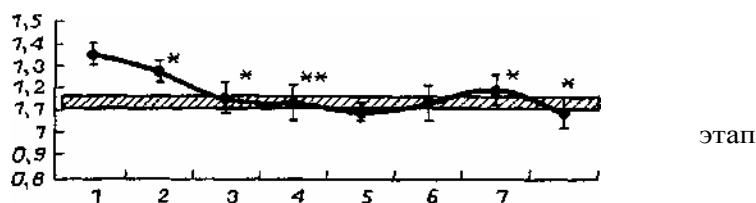


Рис.4. Динамика средних значений индекса агрегации эритроцитов во время и после операции (заштрихована полоса нормы)

\* -  $p < 0,01$  по сравнению с предыдущим этапом; \*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим этапом – здесь и на рис.9.

Содержание тромбоцитов коррелировало с проведением гемодилюции, снижаясь по сравнению с исходным, но не опускаясь ниже нормы (рис. 5). Отмечены умеренно выраженные колебания агрегационной активности тромбоцитов, максимально превышающие нормальные значения на 28% (рис. 6). После введения перфторана (4-й этап) происходило некоторое снижение агрегационной способности тромбоцитов, индуцированной АДФ, возможно за счет протекторной функции перфторана, повышающего устойчивость клеточных мембран. Это сочеталось с тенденцией к замедлению коагуляции и снижению ВЦК после введения перфторана (см. 4-й и 6-й этапы на рис. 2 и 3).

Тыс/мкл

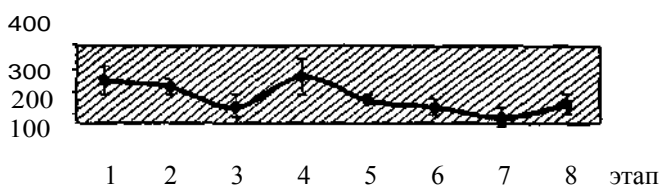


Рис.5. Содержание тромбоцитов в крови на этапах исследования (заштрихована полоса нормальных значений).



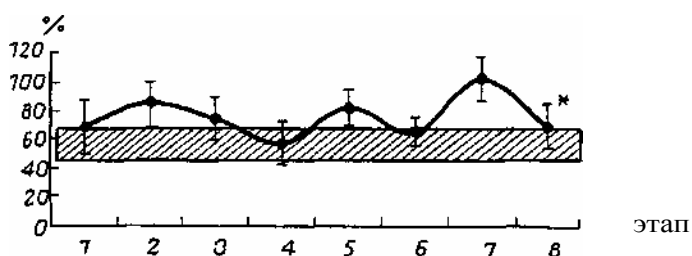


Рис.6. Агрегационная активность тромбоцитов на этапах исследования (заштрихована полоса нормы). \* -  $p < 0,05$  по отношению к предыдущему этапу – здесь и на рис.7

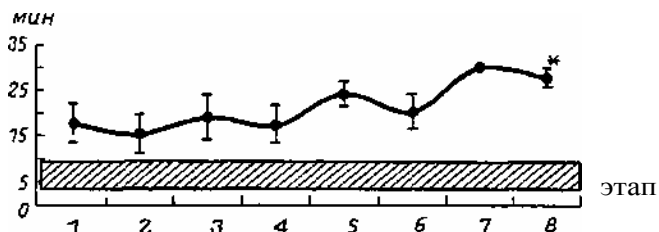


Рис. 7. Изменения фибринолитической активности во время и после операции (заштрихована полоса нормы).

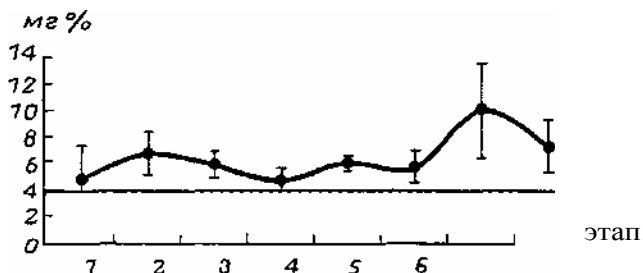


Рис. 8. Содержание комплексов растворимых фибрин-мономеров на этапах исследования (заштрихована полоса нормальных значений).

Показатели коагуляционного звена свертывающей системы крови (АЧТВ, ПВ, ТВ) на всех этапах исследования оставались в пределах нормальных значений.

Фибринолитическая активность (ФАК), содержание РФМК и ПДФ на этапах оперативного вмешательства изменялись незначительно, причем исходная ФАК была снижена, а содержание РФМК повышено, что типично для онкологических больных [2]. В послеоперационном периоде на фоне возрастающего подавления процессов фибринолиза, повышения уровня РФМК и ПДФ прослеживается корректирующий эффект малой дозы перфторана в 1-е сутки после операции на ФАК (рис. 7, 6-й этап) и РФМК (рис. 8, 6-й этап). В последующие 2 сут после операции исследования проводили независимо от инфузии перфторана. Можно предполагать, что при увеличении дозы перфторана эти показатели имели бы более благоприятную динамику.

Содержание Ф во время операции равномерно снижалось, вероятно, вследствие гемодилюции, а в послеоперационном периоде происходило его увеличение с умеренным превышением нормы (рис. 9). Аналогичная динамика уровня Ф описана в восстановительном периоде после кровопотери, в том числе после реконструктивных операций на аорте [4, 16].

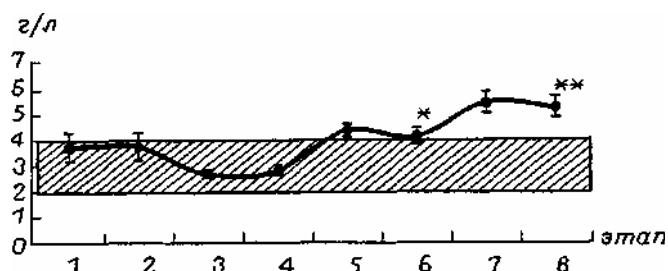


Рис. 9. Средние показатели фибриногена крови на этапах исследования (заштрихована полоса нормы).

От интерпретации динамики показателей гемокоагуляции и гемореологии в других группах исследованных больных считаем целесообразным воздержаться до накопления большего числа наблюдений. Предварительные результаты говорят о более резком снижении агрегации тромбоцитов и ВЦК на этапе операции в группе фраксипарин – контрикал - кетонал и о более значительном возрастании этих показателей в послеоперационном периоде по сравнению с рассмотренной группой.

Таким образом, у исходно тромбоопасных пациентов, получавших лечебно-профилактический комплекс фраксипарин – перфторан - контрикал, на этапах онкологических операций с микрососудистой техникой происходили изменения, говорящие в пользу снижения тромбогенного потенциала: замедление времени свертывания крови, снижение ВЦК, индекса агрегации эритроцитов, агрегации тромбоцитов.

Клинические результаты выполненных больным операций подтверждают защитное антитромботическое действие примененного комплекса на реваскуляризированные ткани аутотрансплантата. Несмотря на обширность, длительность операций, значительную кровопотерю, исходную тромбоопасность, ни у одного из 17 обследованных больных не развились послеоперационные тромбозы сформированных микрососудистых анастомозов и некрозы пересаженных комплексов аутоканей.

Геморрагическое осложнение зарегистрировано у одного больного. Больной И., 39 лет, ранее трижды оперирован по поводу нейрофибромы мягких тканей левой надключичной области. В связи с сосудисто-нервными расстройствами в зоне операции на почве рубцового процесса больному выполнена пластическая операция: флеболлиз, невролиз, аутотрансплантация сальника в левую надключичную область, аутодермопластика. В 1-е сутки после операции констатировано умеренное кровотечение из послеоперационной раны; выполнены ревизия раны и гемостаз. Сальниковый трансплантат в хорошем состоянии. Пациент выписан из института на 10-е сутки после операции.

У одного пациента в 1-е сутки после операции во время инфузии перфторана была отмечена аллергическая реакция (по типу крапивницы), что, вероятнее всего, было связано с нарушением правил размораживания препарата.

Все пациенты, получавшие на этапах анестезии, операции и послеоперационной инфузионной терапии лечебно-профилактический комплекс фраксипарин – перфторан - контрикал, не имели признаков нарушения кровоснабжения и некротизирования аутотрансплантатов и были выписаны домой в сроки от 16 до 78 сут после операции.

## ВЫВОДЫ

1. Обширный объем онкологических операций с одновременной микрохирургической пластикой свободным комплексом аутоканей и исходная тромбоопасность у онкологических больных требуют применения особо действенных средств профилактики тромбообразования и поддержания жизнеспособности тканей аутотрансплантата.

2. Разработанный патогенетически обоснованный лечебно-профилактический комплекс фраксипарин – перфторан - контрикал в сочетании с гемодилюцией (Ш 33%) и другими принятыми для этих операций мероприятиями создает оптимальные условия для поддержания

кровообращения аутотрансплантата за счет замедления свертывания, уменьшения вязкости цельной крови, снижения агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов.

3. Указанная тактика обеспечивает приживание тканей аутотрансплантатов без их некротизирования и других серьезных осложнений. Послеоперационная реабилитация и выписка из стационара онкологических больных, перенесших обширные онкологические операции с микрохирургической аутопластикой, происходит в оптимальные сроки.

#### *ЛИТЕРАТУРА*

1. Андрианова К. Ю. Общая анестезия при пластических микрохирургических операциях у онкологических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
2. Баркаган З. С. // Тер. арх. - 1997. - № 7. - С. 65-67.
3. Жуковец А. Г., Короткевич Е. А., Залуцкий И. В. // Рос. онкол. журн. - 2000. № 1. - С. 29-31.
4. Золотокрылина Е. С., Морозова Н. В. // Анестезиол. и реаниматол. - 1995. - № 4. - С. 24 - 29.
5. Золотокрылина Е. С. // Там же. - 2000. - № 6. - С. 68 - 73.
6. Иваницкий Г. Р. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушкино, 1999. - С. 229 - 243.
7. Клигуненко Е. Н., Скирда И. И. // Там же. - С. 131 - 137.
8. Лубнин А. Ю., Шмигельский А. В., Мошкин А. В. // Там же. - С. 37- 49.
9. Моисеев В. С. // Клин. фармакол. и тер. - 2000. - Т. 9., № 1. - С. 72-79.
10. Ольбинская Л. И., Гофман А. М. Лечение и профилактика тромбозов. — М., 2000.
11. Осипова Н. А., Свиридов С. В. // Анестезиол. и реаниматол. - 1992. - № 2. - С. 3-9.
12. Осипова Н. А., Андрианова К. Ю., Кравцов С. А. и др. // Анналы пласт., реконстр. и эстет. хир. - 1998.- № 8. - С. 62-72.
13. Осипова Н. А. // Анестезиол. и реаниматол. - 1998. - №5.-С. 11-15.
14. Светлов В. А. Анестезиологическое обеспечение реконструктивных и пластических операций с микрохирургической техникой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1989.
15. Свиридов С. В. Специальные неопиатные компоненты общего обезболивания при обширных абдоминальных операциях в онкологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1992.
16. Спиридонов А. А., Самсонова Н. Н., Мелкумян А. Л. и др. // Грудная и серд.-сосуд. хир. - 1994. - № 4. - С. 28—34.
17. Тумаков В. И., Онищенко Н. А., Саитгареев Р. Ш., Тарабарко Н. В. II Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушкино, 1999. - С. 143-145.
18. Ярочкин В. С., Кочемасов В. В., Суворов А. В. // Там же. - С. 228-229.
19. Remy V., Deby-Dupont G., Lamy M. // Br. Med. Bull. - Vol. 55, N 1. - P. 277 - 298. (Пер. см. - Информ. сб. "Реаниматол. и интенсив. тер. Анестезиол. - 2000. - № 2. - С. 1-9).

*Поступила 15.03. 01*