

**МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАНА В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-
НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Сорока В.В., Нохрин С.П., Петровский С.В., Рязанов А.Н., Белоусов Е.Ю.

Отделение сосудистой хирургии, ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
ул.Будапештская, д.3, лит. А, г.Санкт- Петербург, 192242, Россия

Петровский Сергей Владимирович, +7 (921) 352-29-93

Резюме: статья посвящена проблемеления гнойно-некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. В клинике неотложной сосудистой хирургии НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе разработан и применяется метод местного лечения трофических нарушений. Эффективность метода подтверждена транскутанной оксиметрией и гисто-морфологическими исследованиями. Данный метод достоверно позволяет улучшить результаты лечения у пацентов с трофическими изменениями на фоне критической ишемии нижних конечностей.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, гнойно-некротические осложнения, транскутанная оксиметрия, гисто-морфологические исследования, перфотран

**LOCAL APPLICATION OF PERFTORAN IN THE TREATMENT OF PURULENT-
NECROTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF THE
LOWER EXTREMITIES**

Petrivsky S.V., Soroka V.V., Nokhrin S.P., Ryazanov A.N., Belousov E.Y., Kurilov A.B.

Department of vascular surgery, Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine,
Saint Petersburg, 192242, Russia.

Abstract: The article is devoted to the problem of purulent-necrotic complications in patients with critical ischemia of the lower limbs. In the clinic of emergency vascular surgery, the Institute of Emergency Care. IJanelidze developed and applied a method of local treatment of trophic disorders. The effectiveness of the method is confirmed by transcutaneous oximetry

and histo-morphological studies. This method significantly improves the results of treatment in patients with trophic changes against the background of critical lower limb ischemia.

Key words: critical limb ischemia, purulent-necrotic complications, transcutaneous oximetry, histo-morphological studies, perfotran

Введение. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних (ОАСНК) конечностей, как проявление генерализованного атеросклероза, составляет 35-50% от всей сосудистой патологии [2, 5, 9, 18]. Декомпенсация кровообращения, осложняющая течение ОАСНК, в 20-70% случаев приводит к развитию критической ишемии нижних конечностей [22, 8, 3, 10]. Одним из проявлений КИНК является возникновение гнойно-некротических поражений стоп, что значительно ухудшает течение заболевания [4, 21]. Глубокие нарушения кровообращения и распространение некротических поражений в 15-45% случаев требуют выполнения «высоких» ампутаций [14, 23], летальность при этом достигает 23-47% [20,19]. Прогрессирование некроза стопы приводит к усилению эндотоксикоза, развитию сепсиса и полиорганной недостаточности, неизбежным финалом которых является смертельный исход [25].

В настоящее время в консервативном лечении ОАСНК широко применяется препарат группы перфторуглеродов – перфторан. Доказана высокая эффективность препарата в лечении критической ишемии [6, 7]. Внутривенное введение перфторана, снижая проявления системной воспалительной реакции при облитерирующем атеросклерозе, улучшает кровоток в конечности [13 , 11]. В литературе сообщается о широком местном применении перфторана при дегенеративно-деструктивных и гнойно-воспалительных заболеваниях в хирургии [16, 15], для лечения заболеваний сетчатки [23] и флегмонах челюстно-лицевой области [1]. В нашей клинике активно используется местное применение перфторана для лечения гнойно некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [12].

В настоящем исследовании мы изучили эффективность местного применения перфторана у пациентов с КИНК используя транскутанную оксиметрию и гистоморфологическую оценку раневой поверхности.

Материалы и методы.

1.1 Характеристика пациентов

Для реализации целей и поставленных задач было проведено лечение и обследование 128 пациентов находившихся на лечении в отделении неотложной сосудистой хирургии НИИ скорой помощи им.И.И.Джанелидзе в период с 2009 по 2014 гг. Среди больных преобладали мужчины - 93 (72,6%), соответственно женщин - 35 (27,4%). Средний возраст пациентов составил $64,5 \pm 9,2$ лет (от 46 до 83 лет). По нозологическим формам (основное заболевание) пациенты были распределены следующим образом (таблица №1).

Таблица № 1 – Распределение пациентов с КИНК по нозологиям

Нозологические формы	Мужчины	Женщины
Облитерирующий атеросклероз	76	22
Облитерирующий тромбангиит	14	11
Неспецифический аортоартериит	3	2
Итого	93	35

Причиной развития КИНК в большинстве случаев являлся облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) – 76,5%. Доля облитерирующего тромбангиита (ОТА) и неспецифического аорто-артериита (НАА) составила 19,6 % и 3,9% соответственно. Большинство больных были мужчины страдающие ОАСНК (77,6%). Подавляющее число пациентов представлено лицами пожилого возраста, что обусловило наличие выраженной сопутствующей патологии, указанной в таблице №2.

Таблица № 2–Сопутствующие заболевания у пациентов с КИНК

Сопутствующие заболевания	Абс.	%
Ишемическая болезнь сердца*	123	96,1%
Гипертоническая болезнь	92	71,8%
Недостаточность кровообращения (2,3 ст. по NYHA)	15	11,7%
Нарушения ритма сердца	23	17,9%
Цереброваскулярная болезнь**	86	67,2%
Язвенная болезнь	13	10,2%
Аневризма брюшного отдела аорты	2	1,6%
Хроническая почечная недостаточность	6	4,7%

*перенесли инфаркт миокарда -32 (26,1%)

**перенесли инсульт-19 (22,1%).

Следует отметить, что у 95 (74,2%) пациентов диагностировано 2 и более сопутствующих заболеваний.

Критерием включения в исследование являлись: больные с критической ишемией нижних конечностей с 4 степенью по классификации Fontaine – Покровского А.В. с реконструктабельным типом поражения сосудистого русла; отсутствие сахарного диабета. Длительность КИНК в исследуемой группе составила в среднем 5,7 недель (2-9 нед.).

Критериями исключения являлись: нереконструктабельное поражение сосудистого русла, сопутствующая онкологическая патология, обширные гнойно-некротические поражения стопы, требующие выполнения первичной высокой ампутации, заболевания сердечно–сосудистой и дыхательной системы в стадии декомпенсации, наличие сахарного диабета. При поступлении в стационар у всех пациентов были трофические поражения нижних конечностей, характер и локализация которых представлены в таблице №4

Таблица № 4 - Трофические поражения у пациентов с КИНК

Характер трофических нарушений	Основная группа (n=63)	Контрольная группа (n=65)	Всего n (%)	Значение различий
Трофическая язва:				
-без вовлечения костей и суставов	4 (6,3%)	5 (7,6%)	9 (7,1%)	P=0,62
-с вовлечением костей и суставов	17 (26,9%)	16 (24,7%)	33 (25,7%)	P=0,71
Сухой некроз пальцев стопы	25 (39,7%)	22 (33,8%)	47 (36,7%)	P=0,54
Влажный некроз пальцев стопы	13 (20,6%)	15 (23,1%)	28 (21,9%)	P=0,65
Некроз пяточной области	1 (1,6%)	2 (3,2%)	3 (2,3%)	P=0,68
Флегмона стопы	3 (4,9%)	5 (7,6%)	8 (6,3%)	P=0,73
Регионарный лимфангоит	16 (25,3%)	20 (30,7%)	36 (28,1%)	P=0,51

Следует отметить, что в структуре некротических поражений преобладали глубокие трофические язвы и сухие некрозы пальцев – 80 (62,5%) пациента. Некроз с «влажным» компонентом отмечен в 36 (28,1%) случаях.

Пациенты, отобранные в исследование, были разделены на две группы: опытную ($n_1 = 63$) и контрольную ($n_2 = 65$) – на основании метода консервативного лечения трофических поражений. Больные получали стандартное консервативное лечение, которое заключалось в применении антикоагулянтов (гепарин) с дальнейшим переходом на плавикс (75мг 1 р/сут.), растворов декстранов (реополиглюкин 400 мл/сут),

простагландина E1 (вазапростан 60 мкг/сут), активаторов метаболизма (актовегин 800мг/сут). Дополнительно, в основной группе, с целью улучшения микроциркуляции тканей и нормализации течения раневого процесса нами применялась методика местного применения перфторана (патент №2436585 от 20.12.2011).

Возраст пациентов, пол, длительность критической ишемии конечности, характер поражения сосудистого русла, а также локализация и распространенность трофических нарушений, не имели статистически значимых различий ($p>0,05$). Ранее реконструктивные операции были выполнены у 34 пациентов, многоуровневый характер поражения отмечен у 77 (60,2%) больных.

После дообследования, всем пациентам выполнялось реконструктивное вмешательство на аорте и магистральных артериях с целью реваскуляризации конечности. На 2 -3 сутки после операции проводилась хирургическая санация гнойного очага (ХСГО) с последующим консервативным лечением образовавшихся раневых дефектов. Локализация и распространенность некроза, глубина деструкции мягких тканей являлись основными критериями определяющими объем ХСГО.

Для оценки эффективности лечения нами применялась оценка внутритканевого напряжения кислорода $T_{sp}O_2$ (метод транскутанной оксиметрии) и гистоморфологическое исследование краев раны.

1.2 Метод местного применения перфторана

Начиная с первых суток после выполненной saniрующей операции (некрэктомия), ежедневно на протяжении 10-12 дней проводится обкалывание пораженного участка стопы. Соблюдая правила асептики, перфторан (объемом 8-10 мл) вводится путем инфильтрации мягких тканей, отступя 2-3 см от края раны.

1.3 Метод транскутанной оксиметрии

Для проведения ТО нами использован аппарат «RADIOMETERT CM» (Дания) с модифицированным электродом Кларка, содержащим специальное нагревательное устройство. Электрод нагревается до 42-45⁰С и вызывает локальную реактивную гипертермию тканей, которая усиливает кровообращение и усиливает диффузию газов через кожу. Транскутанное напряжение кислорода, измеряемое таким электродом,

достоверно коррелирует с pO_2 артериальной крови и количественно характеризует кожный кровоток. В норме $TspO_2$ на стопе составляет 80-90 мм.рт.ст. (фото №1)



Фото №1 - Методика транскутанной оксиметрии

1.4 Гистоморфологический метод.

Для гистологического исследования дважды производился забор кусочков мягких тканей (размер 1x1x0,5 см.) дистальных отделов стопы: после некрэктомии и через 10-12

суток, перед закрытием раны. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 4-5 мкм. После заливки срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Оценка гистологических изменений в исследуемой ткани производилась с помощью светового микроскопа Микмед 6 при увеличении 200 не менее, чем в 10 полях зрения. Для фиксации результатов производилось микрофотографирование с использованием фотонасадки TourcamUcmos 05100. Для объективизации гистологических данных и степени выраженности воспалительной реакции в изучаемых органах использовалась балльная система оценки морфологических изменений с учетом (по методике д.м.н. Ильиной В.А.):

1. Нарушения микроциркуляции в виде стаза и сладжа (1 балл), тромбоза (2 балла);
2. Степень выраженности дистрофических изменений: 1 балл – белковая дистрофия, 2 балла – вакуольная дистрофия, 3 балла – некроз.
3. Воспалительные изменения со стороны сосудов и паренхимы: лейкостазы (1 балл), инфильтрация стенок сосудов нейтрофильными лейкоцитами (2 балла), воспалительные инфильтраты с формированием микроабсцессов (до 3-х баллов).

Всего 15 баллов. Согласно данной методике, количество баллов более 7 соответствует воспалительно-деструктивному типу тканевой реакции, менее 7 – пролиферативно – регенераторному.

Результаты.

В процессе лечения отмечена существенна разница в течении местного раневого процесса в зависимости от метода консервативного лечения. Так, на фоне применения перфторана, уже к 4-5 суткам отмечено уменьшение болей, снижение индуративного отека, нормализация цвета и потепление кожных покровов стопы. Улучшение кровотока в околораневой зоне способствовало снижению количества повторных некрэктомий: 17(26,9%) в основной против 36(55,4%) контрольной группы. К 10 -12 суткам лечения перфтораном отмечено очищение ран, появление «сочных», хорошо кровоточащих грануляций и активной краевой эпителизации. Данные положительные изменения позволили выполнить пластическое закрытие ран у 37 (58,7%) пациентов основной, и лишь у 18 (27,6%) контрольной. Количество

«высоких» ампутаций у больных получавших перфторан составило 11(17,5%), из них 7 (11,2%) на уровне голени, и 4 (6,3%) на уровне бедра. В контрольной группе 15 (23,1%) пациентов перенесли ампутацию на уровне бедра и 2 (3,1%) на уровне голени. Средний срок пребывания в стационаре больных основной группы составил $16 \pm 1,8$, в то время как контрольной – $28 \pm 1,2$ дня

Возможность выполнения «малых» ампутаций при критической ишемии, то есть ампутаций в пределах стопы определяется в большей степени состоянием микроциркуляторного русла и коллатерального кровотока конечности. Неправильная оценка клинических и инструментальных данных может привести к выбору неадекватного уровня ампутации, возникновению гнойных осложнений прогрессированию ишемии и увеличивает риск «высокой» ампутации конечности. Для оценки состояния тканевой перфузии стопы и сравнения применяемых методик лечения мы измеряли транскутанное напряжение кислорода и проводили морфологическое исследование краев раны.

Транскутанная оксиметрия.

Уровень ТсРО₂ определяли у всех пациентов обеих групп до и после лечения. При поступлении, у всех пациентов отмечено резкое снижение уровня насыщения тканей кислородом. Средний показатель ТсРО₂ составил $26,7 \pm 1,6$ мм.рт.ст. в основной группе и $28,4 \pm 1,3$ мм.рт.ст. в контрольной ($p > 0,05$). Снижение данного показателя свидетельствовало о наличии тяжелой декомпенсации в функционировании микроциркуляторного русла. Исследование после проведенного лечения выявило разницу в насыщении тканей кислородом. У пациентов получавших перфторан, отмечено повышение ТсРО₂ до $68,2 \pm 1,4$ мм.рт.ст. В то же время у больных контрольной группы, данный показатель составил $43,8 \pm 1,9$ мм.рт.ст. (рисунок № 1).

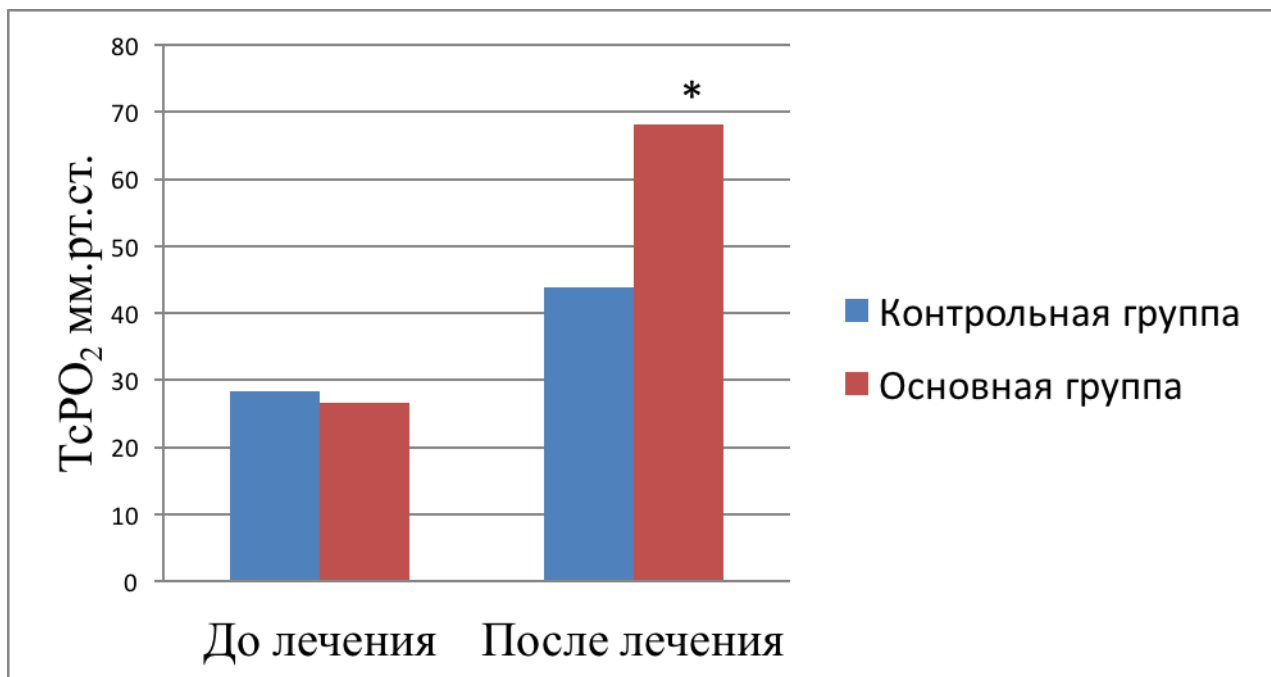


Рисунок № 1 - Динамика внутритканевого напряжения кислорода *($p < 0,05$)

Увеличение уровня насыщения тканей кислородом к 10 -12 суткам лечения (прирост $TcPO_2$ составил 47,5%) у пациентов основной группы, сопровождалось снижением отека стопы, исчезновением избыточной раневой экссудации, ростом грануляций. Напротив, у больных контрольной группы $TcPO_2$ увеличился всего на 16,7% на фоне сохраняющегося отека и околораневой ишемии тканей. Следует отметить, что ни у одного пациента внутритканевое напряжение кислорода не достигло нормы (90 мм.рт.ст.). Несмотря на проводимую терапию, у части обследуемых больных – в 11 (17,4%) основной и в 17 (26,2%) контрольной группы не отмечено увеличения насыщения тканей кислородом, что в совокупности с прогрессированием некроза стопы потребовало выполнения ампутации конечности.

Морфогистологическая характеристика ран.

Первичное морфометрическое исследование краев длительно незаживающих ран и участков некроза показало, что у всех пациентов имеет место воспалительно-деструктивное поражение тканей. Отек интерстициального пространства отмечен в 84% , массивная полиморфно-клеточная инфильтрация с очагами некрозов определялись в 76%. Мукоидное набухание интимы артериол, сочетающееся с дистрофией эндотелия и стазом

зафиксировано в 56% случаев и сочеталось с утолщением и нейтрофильной инфильтрацией стенок (рисунок №2).

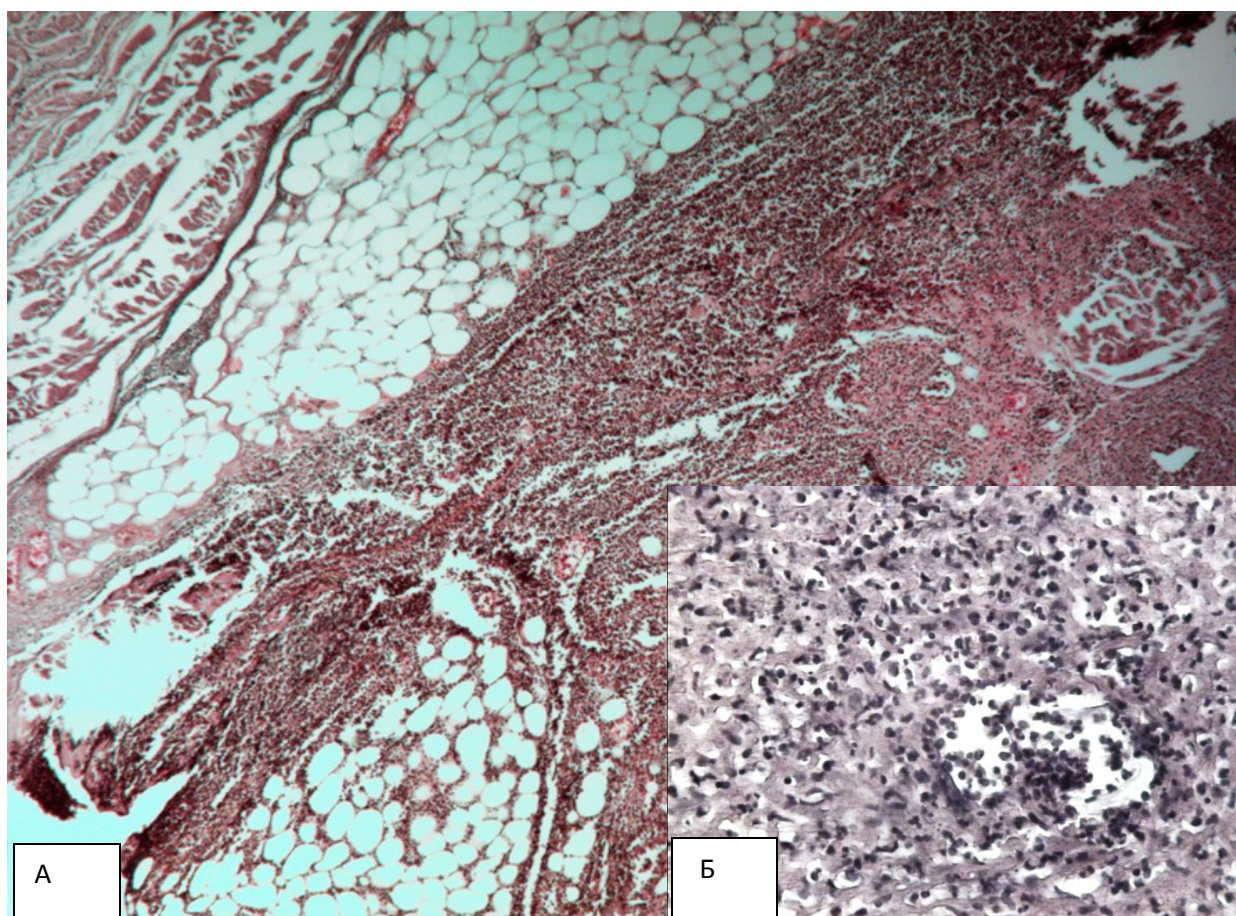


Рисунок № 2 - Мягкие ткани нижней конечности (стопа). Резко выраженная воспалительная реакция в виде массивной нейтрофильной инфильтрации, некроза, острых васкулитов. Окраска гематоксилин и эозин, (А) ув. 40, (Б) ув. 400.

Внутрипросветные тромбы с выраженной воспалительной инфильтрацией, сопровождались формированием микроабсцессов в 47%. Выявлялась также дистрофия жировых клеток подкожной жировой клетчатки. Оценка выраженности воспаления в баллах показали, что уровень патологических изменений у пациентов обеих групп до лечения приблизительно одинаков. В основной группе средний балл составил $14,7 \pm 1,2$, в контрольной $14,5 \pm 0,6$. Статистически различия данных показателей были незначимы ($p > 0,05$). После курса консервативной терапии, у пациентов, получавших перфторан, отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение признаков воспаления ($5,3 \pm 3,6$

балла). Напротив, у больных контрольной группы уменьшение признаков воспаления было не таким выраженным, и составило $9,8 \pm 7,2$ балла. Различия в динамике морфологической картины между основной и контрольной группами представлены в таблице № 5.

Таблица № 5 - Процентное соотношение морфологических признаков воспаления и его динамика в процессе лечения.

Признак	Основная группа, n=63		Контрольная группа, n=65	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Сдаж эритроцитов	56,3%	9,0 %	58,5%	19,1%
Внутрисосудистый тромбоз	47,1%	8,7%	51,7%	21,1%
Белковая дистрофия	61,4%	7,0%	64,0%	22,3%
Вакуольная дистрофия	53,9%	8,1%	58,1%	21,7%
Некроз	87,2%	7,9%	83,4%	24,6%
Лейкостаз	63,8%	6,5%	67,9%	19,7%
Инфильтрация стенок сосудов нейтрофильными лейкоцитами	78,1%	7,8%	75,2%	23,6%
Воспалительный инфильтрат с формированием микроабсцесса	39,1%	8,3%	36,1%	21,4%

Анализ данных представленных в таблице № 5 показал, что к 10 – 12 суткам у больных получавших перфторан отмечено уменьшение интерстициального отека – 49%, формирование плотного, хорошо дифференцируемого лейкоцитарного вала – 69%. При оценке состояния капиллярного русла, признаки сладжа и лейкостаза выявлены всего в 12,3% случаев. В тоже время, у больных получавших стандартную консервативную терапию, сохранялся выраженный отек межклеточного пространства – 82%, отсутствовало четкое формирование лейкоцитарного вала – 76%. Таким образом, к 10-12 суткам лечения перфтораном, морфологический характер раны представлен реакцией пролиферативно-регенераторного типа. Характерным для данного типа является снижение отека, расширение и полнокровие капиллярного звена с отсутствием лейкостаза, уменьшение клеточной инфильтрации с преобладанием фибробластов и макрофагов на фоне формирующейся грануляционной ткани с элементами эпителизации (рисунок № 3).

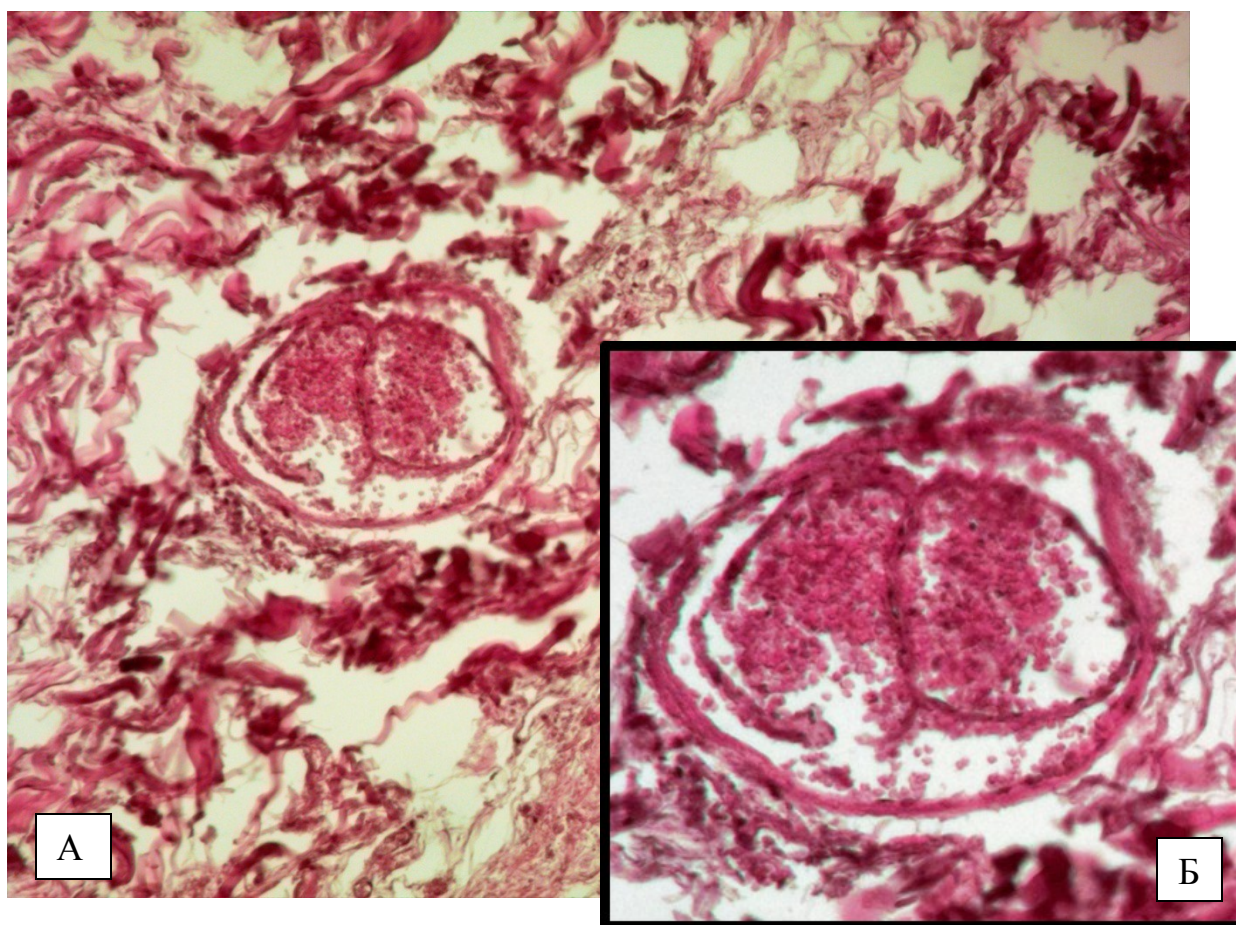


Рисунок № 3 - Мягкие ткани стопы. Полнокровие сосудов на фоне лечения перфтораном (10-е сутки терапии). Окраска гематоксилином и эозином: А ув. 100, фрагмент – Б, ув. 400.

Данные гистоморфологические признаки отмечены у 37 (58,7%) пациентов основной группы, и всего лишь у 18 (27,6%) контрольной. У оставшейся части больных сохранялись признаки воспаления. Следует отметить, что у всех больных перенесших большую ампутацию, к 12 суткам сохранялась воспалительно-некротическая реакция тканей.

Выводы

1. Курс местного применения перфторана позволяет улучшить состояние микроциркуляторного русла и значительно повысить уровень насыщения тканей кислородом.
2. Околораневое введение перфторана способствует снижению деструктивно–некротических проявлений ишемии стопы и ускоряет пролиферативно – регенераторные процессы в ране.
3. Методика консервативного лечения ран с применением перфторана позволила улучшить результаты лечения пациентов с критической ишемией конечностей: снизить частоту повторных некрэтомий на 28,5%, уменьшить количество «высоких» ампутаций на 8,8%, сократить сроки пребывания в стационаре до 16 суток.

Список литературы

1. Агапов В.С., Царев В.Н., Пмминова И.А. / Клинико – микробиологический анализ результатов местного применения перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи // Институт стоматологии. 2005.-2; С.50 – 52.
2. Александрова, Е.С. Эффективность различных вариантов коррекции гемодинамики у пациентов с нереконструируемым поражением артерий нижних конечностей по данным ультразвукового дуплексного сканирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19, 14.00.44 / Александрова Екатерина Сергеевна. – М., 2009. – 28 с.
3. Гавриленко, А.В. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей, обусловленной поражениями артерий инфраинвагинальной локализации / А.В. Гавриленко, С.И. Скрылёв // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 3 (14). – С. 111–117.
4. Затевахин, И.И. Комплексное хирургическое лечение хронической атеросклеротической ишемии нижних конечностей IV стадии / И.И. Затевахин [и др.] // Рос. мед. журн. – 2004. – № 3. – С.11-15.
5. Иоскевич, Н.Н. Медико-социальные проблемы ампутаций нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом артерий подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента / Н.Н. Иоскевич, В.Н. Чмель // Журн. ГрГМУ. – 2008. – № 1. – С. 88-92.
6. Нохрин С.П. . Опыт применения перфторана при лечении окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии / С.П. Нохрин , С.Ф. Багненко, Ю.М. Стойко. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пущино, 2001. – С. 128-129.
7. Нохрин С.П. Лечение облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии с использованием перфторорганических соединений / С.П. Нохрин, Ю.М. Стойко, А.А. Курыгин. // Актуальные вопросы грудной, сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии: Сб. тезисов. – СПб.: Человек, 2001. – С. 64-65.
8. Покровский, А.В. Алпростан в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей / А.В. Покровский, А.В. Чупин, А.А. Калинин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – №1 (11). – С.19–26.

9. Рифель, А.В. Мультифокальный атеросклероз как причина высоких ампутаций нижних конечностей / А.В. Рифель, А.А. Фокин // Украинский медицинский часопис. – 2006. – Т. 52. – №2. – С. 68-70.
10. Сорока, В.В. Применение перфторана в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей / В.В. Сорока [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т.12, № 4. – С. 17-27
11. Сорока В.В., Нохрин С.П., Багненко С.Ф. / Прогнозирование клинических исходов у больных с критической ишемией нижних конечностей // Вестник хирургии.- 2006.-№5.-С.86-88.
12. Сорока В.В., Нохрин С.П., Петровский С.В. / Способ местного применения перфторана для лечения гнойно-некротических поражений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // Патент на изобретение патент №2436585 от 20.12.2011
13. Сорока В.В. Способ лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей III-IV степени / В.В.Сорока, С.П.Нохрин, В.В. Завацкий // Патент на изобретение № 2004118732/14(020191) от 21.06.2014.
14. Ткаченко, А.Н. Ампутации нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста при облитерирующем атеросклерозе / А.Н. Ткаченко [и др.] // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Серия 11: Медицина. – 2011. – № 1. – С. 135-142.
15. Хрупкин В.И. Использование эмульсии перфторуглеродов в местном лечении ран, осложненных хирургической инфекцией / В.И. Хрупкин [и др.] // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в военной медицине: Сб. трудов. – СПб.: ВМедА, 1997. – С. 117-118.
16. Шаповалов В.М. Местная оксигенация зоны огнестрельного перелома при лечении раненых в конечности / В.М. Шаповалов [и др.] // Военно-мед. журнал. – 1996. – Т. 317, №3. – С. 26-31.
17. Шишкин М.М. Передняя пролиферативная витреоретинопатия (патогенез, лечение, профилактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.М. Шишкин; ВМедА. – СПб., 2000.- 51с.
18. Яицкий, Н.А. Внутрисосудистое лазерное облучение крови в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста / Н.А. Яицкий [и др.] // Вестн. хирургии. – 2006. – Т. 165, № 4. – С. 34-37.

19. Chen, Y.J. Prevalence of asymptomatic peripheral arterial disease and related risk factors in younger and elderly patients in Taiwan / Y.J. Chen [et al.] // *Angiology*. – 2014. – Vol. 65, № 5. – P. 396-401.
20. Davis C.S. Statistical methods of the analysis for repeated measurements. // New York: Springer – Verlag, 2002. P. 342 – 345
21. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population / M.R. Nehler [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 60, № 3. – P. 686-695.
22. Melillo, E. Major and minor amputation rates and lower critical limb ischemia: the epidemiological data of western Tuscany / Melillo E. [et al.] // *Ital. Heart. J. Suppl.* – 2004. – № 10. – P. 794–805.
23. Moysidis T., Novack T., Eickmeyer F. et al. Trend in amputation in people with hospital admissions for peripheral arterial in Germany // *Vasa*. – 2011. – Vol.40, № 4. – P. 289 – 294.
24. TASC Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 33 (Suppl. 1).
25. Tentolouris, N. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1990 to 1995: a 5-year follow-up study / N. Tentolouris[et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 7. – P. 1598-1604.