

*На правах рукописи*

ПЕТРИВСКИЙ  
Сергей Владимирович

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ  
С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ  
ПУТЕМ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург  
2019

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении  
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи  
имени И.И. Джанелидзе»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**НОХРИН Сергей Петрович**

**Официальные оппоненты:**

**МЕЛЬНИКОВ Михаил Викторович** - доктор медицинских наук профессор,  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, кафедра общей хирургии, профессор кафедры

**МАЙСТРЕНКО Дмитрий Николаевич** - доктор медицинских наук, ФГБУ  
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени  
академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, директор

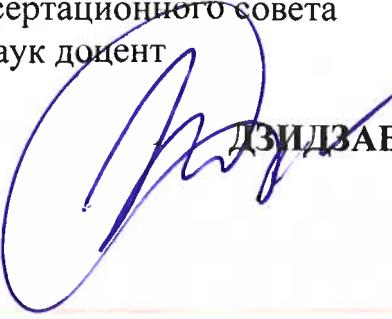
**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное  
учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика  
Б.В.Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 23 сентября 2019 года в 16 часов на заседании совета по  
защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.14 на базе  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на  
официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени  
С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан «\_\_\_» 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук доцент

  
**ДЗИЛЗАВА Илья Игоревич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования.

Патология сердечно-сосудистой системы уже не одно десятилетие занимает первое место среди причин смерти и инвалидизации населения (Покровский А.В., 1996; Савельев В.С. и др., 1996; Фокин А.А., 2006). Среди этой категории заболеваний поражения аорты и сосудов конечностей занимают второе место, уступая ишемической болезни сердца (ИБС) (Александрова Е.С., 2009). Свидетельством полной декомпенсации кровообращения является формирование критической ишемии конечностей (КИНК). По данным Трансатлантического консенсуса частота КИНК составляет от 50 до 1000 случаев на 1 000 000 населения (Management of peripheral arterial disease, 2000). У пациентов с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей (ОЗСНК) критическая ишемия ежегодно выявляется в 12-20 % случаев (Nehler M.R. et al., 2014). Процент ампутаций при декомпенсации кровообращения достигает 70%, а летальность составляет 20-50% (Покровский А.В. и др., 1994; Золоев Г.К. 2004). Общая пятилетняя выживаемость после операции составляет 30% (Гавриленко А.В., 2003).

На сегодняшний день единственным эффективным видом лечения КИНК большинство авторов считает выполнение реконструктивно-пластиических операций (Кунгурцев В.В. и др., 1996; Затевахин И.И. и др., 2002). Следует отметить, что стадия критической ишемии чаще всего представлена гангренозными и некротическими изменениями конечностей, а различные типы сосудистых изменений объединяет диффузное поражение берцовых артерий. Считается, что при таком типе поражения прямая реконструкция артериального русла в половине случаев заканчивается неудачей, с последующей высокой ампутацией конечности у 30% пациентов. Летальность при этом достигает 10-40% (Cruz C.P. et al., 2003). В тоже время, только консервативное лечение у пациентов с терминальными стадиями ишемии в 65-92% случаев не дает положительного результата и заканчивается ампутацией (Ткаченко А.Н., 2011). Поэтому, учитывая вышеизложенное, для успешного лечения пациентов с КИНК необходимо сочетание хирургических методов коррекции кровотока и консервативного лечения (Clair D. et al., 2012). Консервативная терапия, дополняющая реконструктивные операции, способствует снижению ишемического повреждения нереваскуляризируемых участков конечности. Нарушения на уровне микроциркуляторного русла сопровождаются уменьшением внутритканевого содержания кислорода, прогрессированием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и способствуют формированию гнойно-некротических поражений (Chung J. et al., 2013). Образование лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов существенно ухудшает кровообращение на артериолярном уровне и усугубляет метаболические расстройства (Clark S.R. et al., 2007). Учитывая значимость нарушений микроциркуляции у пациентов с КИНК, перспективным является местное

применение препарата группы перфторуглеродов – перфторана. Обладая цитопротекторным (Голубев А.М. и др.,2001), вазодилатирующим (Rafikova O. et.al.,2004), противовоспалительным (Мойсяк Я.Г.и др.,2003) эффектом, перфторан ингибирует местное и общее системное воспаление, уменьшая избыточную адгезивную и провоспалительную активность нейтрофилов (Шарипова М.А. и др.,2004). Консервативная терапия у пациентов с КИНК зачастую направлена на системную, а не местную коррекцию кровотока, отличается большим разнообразием применяемых лекарств (полипрограммацией) и не всегда достаточно эффективна, отсутствуют схемы и методики местного лечения трофических поражений, высоким остается процент ампутаций конечностей и общая летальность.

#### **Степень разработанности темы исследования.**

Проблема возникновения и лечения гнойно-некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей далека от решения и, несмотря на успехи современной медицины, содержит большое количество нерешенных вопросов как теоретического, так и практического характера. При лечении окклюзирующих заболеваний сосудов нижних конечностей основное внимание уделяется восстановлению магистрального кровотока и недостаточное – устранению микроциркуляторных нарушений (Хубулава Г.Г.,2014; Abdulhannan P. et al., 2012). Используемые методы консервативной терапии зачастую малоэффективны и носят вспомогательный характер. Слабо изучено состояние нутритивного кровотока и динамика внутритканевого напряжения кислорода в условиях критической ишемии (Зудин А.М., 2014; Yamamoto S. et al., 2014). Существует много нерешенных вопросов о роли системной воспалительной реакции и ее влиянии на течение ишемии конечности (Сорока В.В.,2006). Практически нет данных о влиянии на микроциркуляторное русло формирующихся в условиях системного воспаления лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов крови, а существующие работы фрагментарны, противоречивы и трактуются неоднозначно (Баринов Э.Ф.,2014; Jurk K. et al., 2010). Недостаточно освещены особенности местной воспалительной реакции, а также течения раневой инфекции в условиях тканевой ишемии. До настоящего времени не выработан четкий алгоритм лечения гнойно-некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (Сазонов А.Б., 2011; Rosen N., 2014). Учитывая нерешенность указанных нами проблем, предопределены цели и задачи по изучению местного влияния препарата группы перфторуглеродов (перфторана) на течение раневого процесса.

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения гнойно-некротических поражений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей путем местного применения перфторуглеродов (перфторана).

### **Задачи исследования:**

1. Изучить влияние перфторана на резервные возможности микроциркуляторного русла, динамику внутритканевого напряжения кислорода и формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов.
2. Определить гистоморфологические изменения и особенности воспалительной реакции в паранекротической зоне при лечении перфтораном.
3. Исследовать течение местной раневой инфекции при внутритканевом введении перфторана.
4. Оценить проявления и динамику системной воспалительной реакции при местном применении перфторана у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.
5. Разработать алгоритм лечения гнойно-некротических осложнений с использованием околораневого введения перфторана.

### **Научная новизна**

Впервые изучено течение системной воспалительной реакции при наличии гнойно-некротических изменений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Впервые проведена оценка резервных возможностей микроциркуляторного русла и динамика внутритканевого напряжения кислорода. Используя гистоморфологические методы, изучено течение внутритканевой воспалительной реакции в паранекротической зоне. Проведен анализ воздействия перфторана на течение раневой инфекции. Впервые изучено влияние перфторана на формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов крови. На основании полученных данных разработан оригинальный способ лечения трофических нарушений с использованием местного введения перфторана.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучение состояния микроциркуляторного русла и морфогистологических проявлений местной и общей воспалительной реакции возникающих при критической ишемии нижних конечностях позволяет расширить представления о патогенезе формирования некрозов стопы и предложить новые пути для их лечения.

Проведенные комплексные исследования подтверждают эффективность местного применения перфторана в терапии гнойно-некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Разработан и применен в работе алгоритм лечения гнойно-некротических осложнений с использованием местного околораневого введения перфторана (патент РФ на изобретение № 2436585 от 20.12.2011). Курс местного применения перфторана позволил достоверно снизить количество повторных некрэктомий и «больших» ампутаций, что позволило значительно улучшить результаты лечения. Полученные данные позволяют рекомендовать разработанный метод консервативного лечения ран для использования в ежедневной работе отделений сосудистой и гнойной хирургии.

## **Методология и методы исследования**

Последовательное применение фундаментальных методов научного познания явились методологической основой научной работы. Работа выполнена основываясь на базовых принципах доказательной медицины. В работе использованы клинические, лабораторные, гистоморфологические, иммунологические методы исследования. Полученные данные обработаны современными статистическими методами. Объект исследования – больные с окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей в стадии критической ишемии. Предмет исследования – особенности лабораторной, инструментальной, микробиологической и гистоморфологической оценки течения гнойно-некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне местного применения перфторана. На основании анализа полученных данных были сформированы практические рекомендации, способствующие повышению эффективности лечения. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом ГБУ СПб НИИ СП имени И.И.Джанелидзе.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Местное использование перфторана значительно повышает резервные возможности микроциркуляторного русла, увеличивает насыщение тканей кислородом и снижает формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов крови.

2. Перфторан купирует проявления системного воспаления и ускоряет формирование пролиферативно-регенераторной стадии раневого процесса, что создает условия для раннего пластического закрытия раны.

3. Алгоритм комплексной терапии гнойно-некротических осложнений с использованием местной оклораневой инфильтрации раны перфтораном существенно уменьшает бактериальную колонизацию раны и снижает глубину микробной инвазии, что позволяет улучшить результаты лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

### **Степень достоверности и аprobация результатов**

Степень достоверности определяется корректным формированием основной и контрольной групп исследования, достаточным количеством обследуемых пациентов основной группы – 63, контрольной – 65, современными и адекватными методами исследования и статистической обработки. В исследование включены пациенты с окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей в стадии критической ишемии, и наличием трофических поражений стоп. Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на проблемной комиссии и заседании Ученого совета Санкт-Петербургского НИИ СП им. И. И. Джанелидзе. Основные положения диссертации представлены на заседании хирургического общества Пирогова (Санкт-Петербург, 20015) – сердечно-сосудистая секция; доложены на Всероссийской научно – практической конференции «Современные проблемы сердечно - сосудистой, легочной и абдоминальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2010), на XXVI

международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Нерешенные вопросы сосудистой хирургии» (Москва, 2010), на 16-м всероссийском съезде сердечно – сосудистых хирургов «Сердечно-сосудистые заболевания» (Москва, 2010); на международном съезде ангиологов и сосудистых хирургов «Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery» (Москва, 2011); на 2-м съезде врачей неотложной медицины в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского (Москва, 2013); на XXX Международной конференции сосудистых хирургов (Сочи, 2015). По теме работы опубликовано 20 работ, из них 5 статей в журналах рекомендованных ВАК. Подготовлено к изданию практическое пособие для врачей «Местное применение перфторана в лечении гнойно – некротических осложнений при критической ишемии нижних конечностей». Получен патент на изобретение «Способ местного лечения ран» (№2436585 от 20.12.2011).

### **Публикации**

По теме исследования опубликованы 20 работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации для публикаций основных результатов докторских диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором определена цель и задачи исследования, проведен сбор, анализ и статистическая обработка полученного материала. Основываясь на полученных результатах сформулированы выводы и даны практические рекомендации. В период с 2010 по 2017 гг. автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов с окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей. Собственные наблюдения составили 128 пациентов с гнойно – некротическими поражениями стоп на фоне критической ишемии. При активном участии автора разработан, запатентован и внедрен в практическое использование метод консервативного лечения ран с использованием перфторана.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов работы, выводов, заключения, списка литературы и приложения А. Объем диссертации – 145 страниц машинописного текста. Список используемой литературы состоит из 271 источника, из которых 163 отечественных и 108 иностранных. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 20 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Для реализации целей и поставленных задач проведено лечение и обследование 128 пациентов, находившихся на лечении в отделении неотложной сосудистой хирургии НИИ СП им. И.И.Джанелидзе в период с 2010 по 2017 гг.

В процессе выполнения работы использовались клинические и инструментальные методы обследования, включающие выяснение анамнеза и физикальный осмотр (определение пульсации и аускультация магистральных артерий, измерение АД на верхних конечностях), ЭКГ и рентгенография легких. Степень ишемии конечностей определяли согласно классификации Fontaine – Покровского А.В. Для уточнения уровня гемодинамически значимого блока кровотока выполняли дуплексное ангиосканирование с определением сегментарного давления на разных уровнях и лодыжечно – плечевого индекса. С целью окончательной топической диагностики поражения применяли ангиографию. Степень поражения на уровне микроциркуляторного русла оценивали с помощью лазерной допплеровской флюметрии и транскutanной оксиметрии, исследования проводили до и после лечения. Общеклиническое (температура тела, частота дыхания и сердечно – сосудистых сокращений) и лабораторное (общий и биохимический анализ крови с определением уровня лактата и С-реактивного белка) обследование проводили всем пациентам. Оценивая иммунологический статус пациентов, выполняли люминесцентную микроскопию с определением лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов крови. Для определения морфологических особенностей местной воспалительной реакции выполняли биопсию тканей. Забор материала производился при выполнении первичной и этапной санации гнойного очага, а также перед пластическим закрытием раны. Сведения о пациентах вводились в оригинальную разработанную компьютерную базу данных, содержащую информацию об уровне и протяженности окклюзии магистральных сосудов, длительности ишемии конечности, локализации и распространенности некротических поражений стоп. Также фиксировали данные клинического и инструментального осмотра, состояние микроциркуляторного русла, гистоморфологические, иммунологические, микробиологические особенности течения раневого процесса, проведенное лечение и исход. Для диагностики синдрома системной воспалительной реакции нами использована методика, основанная на оценке «больших» и «малых» признаков воспаления (Сорока В.В., Нохрин С.П., 2008). Согласно методике, всем критериям воспаления присвоены баллы, что позволяет описывать тот или иной признак числовым значением для выявления признаков синдрома системной воспалительной реакции. Балльная оценка признаков представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Диагностические критерии системной и местной воспалительной реакции

«Большие» признаки	«Малые» признаки	
1 балл	0,5 балла	0,2 балла
Температура тела (> 38 °C или < 36 °C)	Лихорадка (37,0–38,0 °C)	Боли покоя в голени и стопе
Тахикардия	Лейкоцитоз ( $9–12 \times 10^9/\text{л}$ )	Отек голени и стопы
Тахипноэ	Лейкоцитарный сдвиг (> 6% молодых форм)	Гиперемия кожных покровов голени и стопы
Количество лейкоцитов ( $>12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ )	Наличие трофических изменений Уровень С-реактивного белка Повышение уровня фибриногена	Гиперлактатемия

При наличии двух и более баллов, у пациента диагностировался синдром системной воспалительной реакции. Гистоморфологические исследования осуществлялись на базе патологоанатомического отделения ГБУ НИИ скорой помощи им.И.И. Джанелидзе при содействии д.м.н. Ильиной В.А. по запатентованной методике, позволяющей оценить степень нарушений в баллах. Согласно данной методике, количество баллов более 7 соответствует воспалительно-деструктивному типу тканевой реакции, менее 7 – пролиферативно-регенераторному. Используя световую микроскопию тканевых биоптатов, оценивали глубину микробной инвазии. Для анализа полученных данных применяли классификацию В.А. Pruitt (1993), которая выделяет 2 стадии:

I стадия – колонизация, включающая три подстадии, характеризующие глубину проникновения микроорганизмов в некротические ткани: А – поверхностная: колонии микробов на поверхности раны; В – глубокая: микробы в толще некроза; С – распространенная: формирование бактериальных колоний в паранекротическом пространстве

II стадия - инвазия, включает три подстадии, характеризующие глубину распространения микробов в первично интактные ткани: А – микроинвазия: микроскопические колонии бактерий в измененной ткани, соседней с зоной некроза; В - Генерализация: микрофокальная или массивная инфильтрация микроорганизмами глубоких слоев измененной подкожной ткани; С – Микрососудистая: обнаружение бактериальных колоний вдоль и внутри мелких лимфатических и кровеносных сосудов.

У всех больных имели место гнойно-некротические поражения стоп на фоне критической ишемии нижних конечностей. Причиной развития критической ишемии в большинстве случаев являлся облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. В структуре некротических поражений преобладали глубокие трофические язвы и сухие некрозы пальцев. Всем пациентам первым этапом выполняли операции по восстановлению магистрального кровотока, затем, на 2-3 сутки осуществляли санацию гнойного очага. Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили пациенты, которым проводилось местное обкалывание ран на стопе эмульсией перфторана. С соблюдением мер асептики, отступя 2 см от краев раны проводили внутритканевую инфильтрацию перфтораном по 10 мл на протяжении 10 дней. У всех пациентов использовали раневые покрытия с антисептиками. После купирования воспалительного процесса и формирования зрелой грануляционной ткани выполняли пластическое закрытие ран. Всем пациентам проводили стандартную (базисную) консервативную терапию, направленную на улучшение микроциркуляции и тканевого метаболизма.

Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, уровню окклюзии магистрального русла, длительности критической ишемии, характеру и локализации трофических поражений стоп. У части пациентов, ранее выполнялись реконструктивные операции на сосудах нижних конечностей. Среди больных преобладали мужчины. Подавляющее число пациентов представлено лицами пожилого возраста, что обусловило наличие выраженной сопутствующей патологии. У всех пациентов при поступлении диагностирован один или несколько признаков синдрома системной воспалительной реакции. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение групп пациентов по клиническим данным

Показатель		Основная группа(n=63)		Контрольная группа(n=65)		Значимость различий
Возраст, лет		$65,1 \pm 7,2$		$61,3 \pm 5,4$		p=0,7
Мужчины	Женщины	45	18	48	17	p=0,62
Длительность КИНК (недели)		$6,1 \pm 1,5$		$5,4 \pm 1,6$		p=0,4
Реконструктивные операции в анамнезе		15 (23,8%)		19 (29,2%)		
Характер поражения сосудистого русла						
Локальное	Многоуровневое	26	37	25	40	
Признаки ССВР 1		38 (60,3%)		37 (56,9%)		P=0,5
ССВР 2		19 (30,1%)		20 (30,8%)		P=0,53
ССВР 3		6 (9,6%)		8 (12,3%)		P=0,47

Критериями включения в исследование являлись: возможность выполнения реконструктивной операции на аорте и сосудах нижних конечностей, наличие гнойно-некротических поражений стоп на фоне критической ишемии ( 4 ст. по классификации Fontaine – Покровского А.В.), отсутствие сахарного диабета, согласие пациента на исследование. Критериями исключения являлись: нереконструируемое поражение сосудистого русла, обширные гнойно-некротические поражения стопы, требующие выполнения первичной высокой ампутации, сопутствующая патология в стадии декомпенсации, сахарный диабет, посттромбофлебитический синдром нижних конечностей, отказ пациента от исследования.

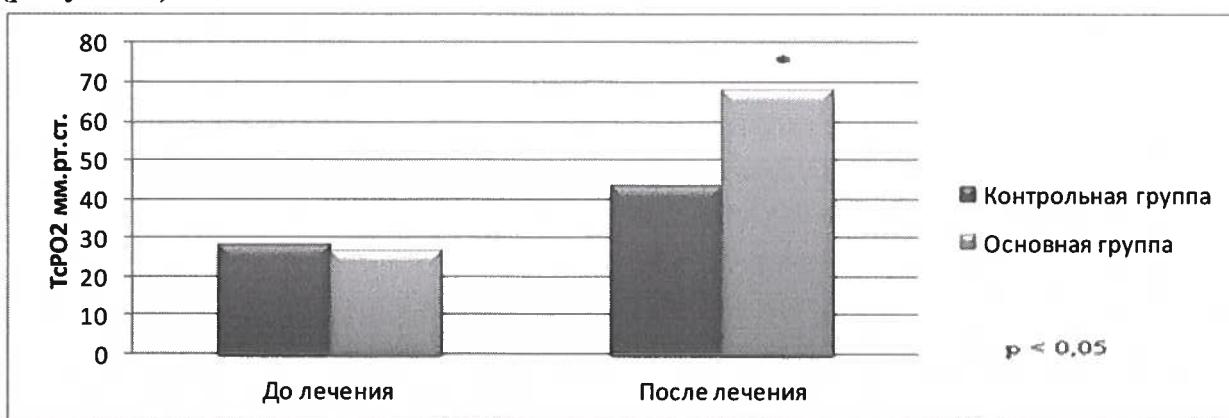
Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью пакета программ EXCEL и STATGRAPHIX. Применяя критерий Шапиро – Уилка, оценивали нормальность распределения с вычислением средней величины признака, среднего квадратичного отклонения и ошибки средней арифметической величины. Для сравнения значимости различий результатов в исследуемых группах использовали t-критерий Стьюдента и парный t-тест. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . С целью выявления наиболее статистически значимых факторов, оказывающих влияние на исход заболевания в процессе госпитализации разработана прогностическая модель. При ее построении использовали метод статистического моделирования – многомерный линейный шаговый регрессионный анализ, где моделью являлось уравнение регрессии, параметры которого и рассчитывали в ходе анализа. На основании полученных данных предложении алгоритм лечения гнойно - некротических осложнения у пациентов с критической ишемией нижних конечностей с использованием местного введения перфторана.

## **Результаты исследования**

*Применение перфторана для улучшения внутритканевого кровотока, коррекции синдрома системной воспалительной реакции и снижения формирования лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов крови.*

При изучении состояния микроциркуляторного русла у пациентов с критической ишемией нижних конечностей выявлены грубые нарушения, свидетельствующие о декомпенсации нейрогуморальной регуляции на уровне капиллярного звена. На фоне резкого снижения исходного показателя микроциркуляции ( $\text{ПМисх}$ ) до  $0,72 \pm 0,24$  пф. ед. и уменьшения резерва микроциркуляции ( $\text{РМ} - 83,2\%$ ), определялось угнетение максимального постокклюзионного кровотока ( $\text{ПМмакс.} - 7,6$  пф. ед) с одномоментным увеличением времени его достижения до 179 сек. Разложение флюметрических спектров на составляющие их гармоники с помощью вейвлет-анализа показало отсутствие амплитуд микроциркуляторных ритмов. После курса местного применения перфторана отмечено существенное

реваскуляризация привела к кратковременной венозной гипертензии, явления которой значительно уменьшились у пациентов, получавших перфторан. Анализ спектров после лечения свидетельствовал об улучшении тканевого кровотока у пациентов обеих групп, однако выраженность его отличалась. Так, в основной группе отмечен рост базального кровотока (ПМисх. составил  $1,84 \pm 0,67$  пф.ед.) с увеличением ПМмакс. до  $34,8 \pm 0,27$  пф. ед. (рост 78,5%), сократилось время достижения максимального прироста кровотока (Тмакс. приблизилось к уровню  $28,4 \pm 6,3$  с) и увеличился резерв микроциркуляции (РМ вырос до  $207,8 \pm 72,1\%$ ). На фоне лечения перфтораном отмечено появление амплитуд активных микроциркуляторных ритмов (эндотелиального, нейрогенного и миогенного) и амплитуд пассивных ритмов (дыхательного и сердечного). Прирост ПМмакс. в основной группе составил 27,2% по отношению к контрольной, показатели в которой не достигли значений нормы. Положительное влияние перфторуглеродов подтверждено снижением времени достижения максимального постокклюзионного кровотока (ПМмакс. в основной группе достигался на 57,9 с быстрее, чем в контрольной), а рост резерва кровотока составил 66,2% ( $p \leq 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют, что появление у больных основной группы амплитуд микроциркуляторных ритмов было особенно выражено в спектре активных ритмов, причем после окклюзии наибольшей была величина эндотелиальной и миогенной составляющих. Указанные изменения объясняются мембраностабилизирующими и антисладжевыми эффектами перфторана, наличие которых позволяет снизить эндотелиальную дисфункцию, вызывая восстановление симпатической регуляции кровотока и снижение патологического артериоловенуллярного шунтирования. На фоне критической ишемии, у пациентов обеих групп отмечалось резкое снижение насыщения тканей кислородом. Средний показатель транскутанного напряжения кислорода ( $TcPO_2$ ) составил менее 30 мм рт. ст. Уменьшение данного показателя, в совокупности с резким угнетением базального кровотока, свидетельствовало о наличии тяжелой декомпенсации в функционировании микроциркуляторного русла. Исследование после проведенного лечения выявило разницу в насыщении тканей кислородом (рисунок 1)

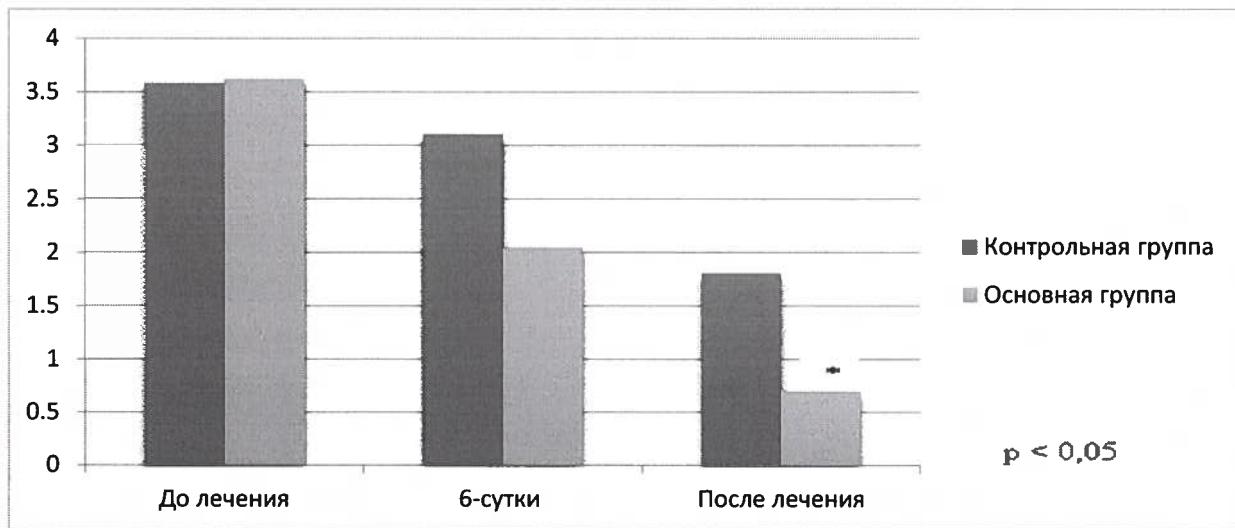


\* ( $p < 0,05$ ) - для основной группы (после лечения)

Рисунок 1 – Динамика внутритканевого напряжения кислорода

У пациентов, получавших перфторан, отмечено повышение  $TcPO_2$  до  $68,2 \pm 1,4$  мм рт. ст., в контрольной группе, данный показатель составил  $43,8 \pm 1,9$  мм рт. ст. На фоне внутритканевого введения перфторана отмечено увеличение насыщения тканей кислородом, показатель  $TcPO_2$  составил  $62,8$  мм.рт.ст., что на 22,4% больше, чем в контрольной группе. Полученные данные объясняются выраженными газотранспортными свойствами перфторана, что способствует купированию тканевой ишемии.

Формирование критической ишемии нижних конечностей сопровождается развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Признаки системного воспаления отмечены у пациентов обеих групп. Наиболее часто встречался лейкоцитоз, обусловленный наличием выраженных гнойно-некротических изменений стоп, в том числе и с «влажным» компонентом. Анализ результатов лечения, показал статистически значимое снижение выявленных признаков ССВР у пациентов основной группы с 63 (100%) до 16 (25,4%) ( $p < 0,05$ ). Снижение проявлений системного воспаления у больных контрольной группы было менее выраженным – с 65 (100%) до 32 (49,2%) ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения перфтораном, уже к 6 суткам происходила нормализация лабораторных показателей (снижался уровень лейкоцитов, фибриногена и лактата крови), стабилизировался уровень ЧСС и ЧД, что характерно для купирования тканевой ишемии. Степень выраженности воспалительного синдрома до лечения составила в среднем  $3,62 \pm 0,16$  балла у пациентов основной и  $3,58 \pm 0,12$  – контрольной группы. Оценка ССВР на 6-е сутки показала снижение интенсивности воспаления в основной группе до  $2,04 \pm 0,08$  балла и  $2,8 \pm 0,1$  балла – в контрольной (рисунок 2). К окончанию лечения признаки ССВР регressedировали, составляя  $0,7 \pm 0,02$  балла в основной и  $1,8 \pm 0,04$  в контрольной группе



\* ( $p < 0,05$ ) - для основной группы (после лечения)

Рисунок 2 – Динамика ССВР в группах сравнения до и после лечения

Исходя из полученных данных, отмечено, что применение перфторана позволило купировать проявления системного воспаления в 74,6 %, что на

выраженности системного воспаления уже к 6 суткам сопровождалось купированием болевого синдрома у пациентов основной группы.

При формировании критической ишемии и развитии системной воспалительной реакции, резко возрастает адгезия лейкоцитов к эндотелию с последующей тромбоцитарной агрегацией и образованием лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов (ЛТК). Данные структуры представлены на рисунке 3.

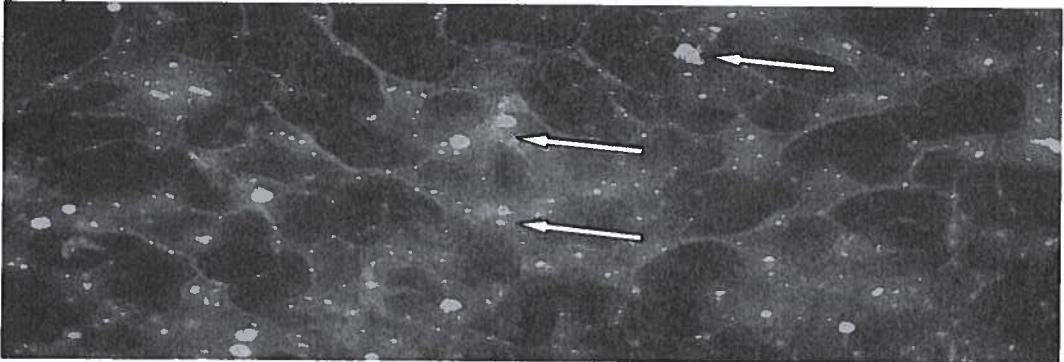


Рисунок 3 – Люминесцентная микроскопия. Окраска: акридиновый оранжевый. Ув. × 200 (стрелки указывают на лейкоцитарно – тромбоцитарные конгломераты крови)

Ключевая роль данных структур в блокаде прекапиллярного русла делает их диагностику особенно актуальной. Для оценки формирования ЛТК нами использовано две методики: световая микроскопия мазков периферической крови с окраской по Романовскому-Гимзе и метод люминесцентной микроскопии. Конгломераты выявлены у пациентов обеих групп в 66,7%. После лечения отмечено снижение формирования лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов в основной группе на 36% по сравнению с контрольной. Данный эффект обусловлен мембраностабилизирующими и дезагрегационными свойствами перфторана.

Таким образом, местное применение перфторана способствует восстановлению микроциркуляции, снижению образования лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов и купированию тканевой ишемии на стопе, что сопровождается регрессом синдрома системной воспалительной реакции.

#### *Морфологическая и бактериологическая характеристики местной воспалительной реакции на фоне лечения перфтораном*

Для оценки местной воспалительной реакции нами изучены гистоморфологические изменения в области трофических поражений на стопе. При первичном исследовании тканевых биоптатов у пациентов обеих групп отмечен выраженный отек и массивная полиморфно-клеточная инфильтрация интерстиция, мукоидное набухание intimы артериол в сочетании с дистрофией эндотелия и стазом (рисунок 4).



Рисунок 4 – Микрофотограмма тканевых биоптатов (стопа). Резко выраженная воспалительная реакция в виде массивной нейтрофильной инфильтрации, некроза, острых васкулитов. Окраска: гематоксилин и эозин. А – ув. $\times$  40; Б – ув. $\times$  400

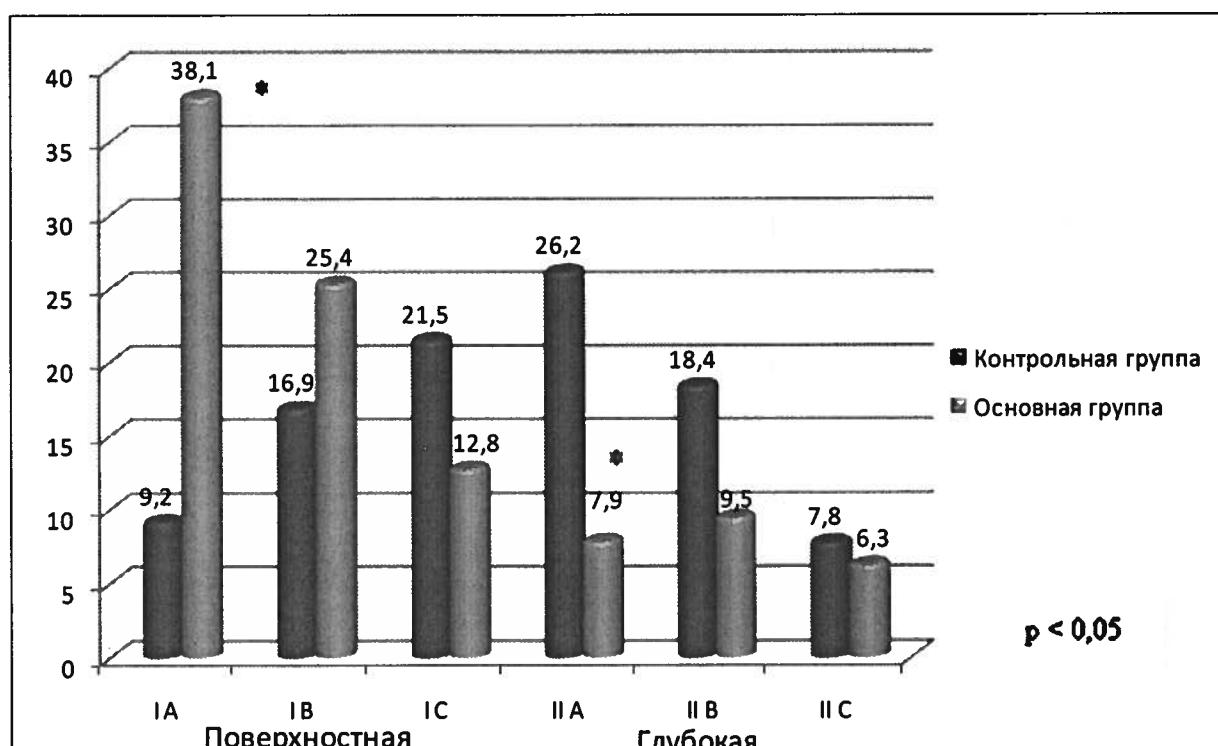
Анализ гистоморфологических изменений и оценка их в баллах показали, что уровень патологических изменений у пациентов обеих групп до лечения приблизительно одинаков. В основной группе средний балл составил  $14,7 \pm 1,2$ , а в контрольной –  $14,5 \pm 0,6$ , что соответствует воспалительно-деструктивному типу тканевой реакции. Этапная биопсия ран выявила раннее (на 6 сутки) формирование лейкоцитарного вала у больных основной группы и положительной динамикой гистоморфологических проявлений местной воспалительной реакции. Данные изменения характеризовались снижением отека, расширением и полнокровием капиллярного звена с отсутствием лейкостаза, уменьшением клеточной инфильтрации с преобладанием фибробластов и макрофагов на фоне формирующейся грануляционной ткани с элементами эпителизации (рисунок 5)



Рисунок 5 – Микрофотограмма тканевых биоптатов (стопа). Полнокровие сосудов на фоне лечения перфтораном (10-е сутки терапии). Окраска: гематоксилин и эозин. А – ув. $\times$  100; фрагмент Б – ув. $\times$  400

После курса консервативной терапии у пациентов, получавших перфторан, отмечено статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение признаков воспаления ( $5,3\pm3,6$  балла) с формированием в 46 случаях (73,2%) пролиферативно - регенераторного типа тканевой реакции. Напротив, у больных контрольной группы уменьшение признаков воспаления было не таким выраженным и составило  $9,8\pm7,2$  балла, а гистологические признаки воспаления регрессировали лишь у 27 (39,1%) пациентов. Таким образом, внутритканевое введение перфторана способствует купированию местного воспалительного процесса и создает предпосылки к раннему формированию грануляционной ткани. Фиксируясь на мембранах эритроцитов, перфторан способен устраниить сладж эритроцитов и лейкостаз, значительно повышая кровоток в капиллярном русле и снижая выраженность местной воспалительной реакции.

Важнейшим фактором, влияющим на течение раневого процесса, является наличие и выраженность бактериальной инфекции. Исследование показало, что у пациентов с поверхностными язвенными дефектами преимущественно выявляется моноинфекция. По нашим данным, основную роль играют грамположительные кокки – так, *Staphylococcus aureus* выделен в 87,5% случаев. В то же время в формировании первичной моноинфекции возрастает роль грамотрицательной флоры. Семейство *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) выявлено в 32,5%, а палочки *Pseudomonas aeruginosa* – в 27,3% случаев. При распространенных некрозах с обширным вовлечением мягких тканей и костей в 74,8% случаев определялась смешанная полимикробная инфекция. У пациентов обеих групп до лечения преобладал активный (умеренный и выраженный) рост патологической микрофлоры, достигая в отдельных случаях  $10^7\text{-}10^8$  КОЕ в 1г ткани. После лечения перфтораном отмечено значительное снижение активности микрофлоры. Данная тенденция проявилась в увеличении посевов со слабым ростом – 43 (68,3%) случая, на фоне снижения активного роста – 20 (31,7%), что на 36,6 % чаще, чем в контрольной группе. На фоне снижения КОЕ до  $10^4$  Мт/г удалось выполнить раннее пластическое закрытие раны у 43 пациентов основной группы. Учитывая выраженную тканевую ишемию и снижение механизмов местной резистентности, актуальной являлась диагностика инвазивных форм раневой инфекции и их оценка согласно классификации В.А.Pruitt(1993). Согласно полученным данным, у больных обеих групп преобладали глубокие стадии бактериальной инвазии. Стадия IIА выявлена у 24 (38,1 %) пациентов основной и 22 (33,8 %) контрольной группы, IIВ – у 13 (20,7 %) и 14 (21,6 %) соответственно ( $p >0,05$ ). Колонии бактерий распространялись не только на толщину некротического струпа, но и проникали в поднекротическое пространство. После проведенного курса местной терапии отмечена значительная разница в глубине бактериальной инвазии (рисунок 6)



\* ( $p < 0,05$ ) - для основной группы (после лечения)

Рисунок 6 – Стадии бактериальной инвазии в исследуемых группах.

На фоне применения перфторана уменьшилось количество больных с глубокой стадией инвазии: II А – 5 (7,9%), II В – 6 (9,5%) случаев, II С – 4 (6,3%) случая, и отмечена положительная динамика, характеризующаяся преобладанием поверхностных стадий колонизации раны. В то же время среди пациентов, получавших стандартное лечение, процент случаев глубокой инвазии остался высоким и составил: II А – 17 (26,2%), II В – 12 (18,4 %), II С – 5 (7,8%) ( $p < 0,05$ ). Полученные данные подтверждают способность перфторана улучшать оксигенацию и перфузию тканей, что в сочетании с адекватной антбиактериальной терапией способствует купированию раневого инфекционного процесса.

## Результаты лечения

### *Осложнения и летальность в группах сравнения*

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены операции по восстановлению магистрального кровотока с дальнейшей санацией гнойного очага на стопе. У больных основной группы, в дополнение к стандартному местному лечению ран, проводился 10-12 дневный курс оклораневой инфильтрации тканей эмульсией перфторана. Анализ полученных данных показал наличие существенной разницы в результатах в зависимости от способа лечения ран. Так, на фоне местного применения перфторана уже к 4–6-м суткам отмечено существенное уменьшение отека стопы и раневой экссудации, что сопровождалось повышением

внутритканевого напряжения кислорода ( $TcPO_2 > 50,2 \pm 1,7$  мм рт. ст.). На 10–12-е сутки фиксировался активный рост «сочных», хорошо кровоточащих грануляций, что создало условия для наложения вторичных швов и пластического закрытия раны.

К сожалению, несмотря на проводимую комплексную терапию, в обеих группах отмечен ряд осложнений (таблица 3).

Таблица 3 – Осложнения послеоперационного периода

Характер осложнений	Основная группа (n=63), n (%)	Контрольная группа (n=65), n (%)
Нагноение п/о раны:		
– культи бедра	9 (14,3)	11 (16,9)
– культи голени	2 (3,2) 1 (1,6)	6 (9,3) 2 (3,1)
Тромбоз в раннем п/о периоде	6 (9,5)	7 (10,7)
Прогрессирование некроза стопы	17 (26,9) *	38 (58,5)
Лимфорея п/о раны	5 (7,9)	8 (12,3)
Сепсис	2 (3,2)	4 (6,1)

\* ( $p<0,05$ ) – для основной группы (после лечения)

На фоне достигнутой оксигенации тканей до уровня  $TcPO_2 > 68,2 \pm 1,4$  мм рт. ст., у 37 (58,7%) пациентов основной группы раны зажили первичным натяжением. Напротив, у больных контрольной группы отек и раневая экссудация сохранялись до 10–12 суток и сопровождались медленным ростом  $TcPO_2$  до  $43,8 \pm 1,9$  мм рт. ст., при этом первичное заживление ран отмечено только в 18 (27,6%) случаях. Возможность раннего закрытия раневых дефектов позволила сократить сроки госпитализации. Так, средний койко-день в основной группе составил  $18 \pm 4,6$ , в то время как в контрольной –  $31 \pm 5,8$  дня ( $p<0,05$ ).

Дистальный тип поражения, грубые ишемические нарушения ( $TcPO_2 < 20$  мм рт. ст.), агрессивное течение раневой инфекции, способствовали прогрессированию некроза с распространением в проксимальном направлении. Отсутствие эффекта от проводимого лечения в период госпитализации потребовало выполнения повторных некрэктомий и реампутаций стопы. Повторные санирующие вмешательства выполнены у 17 (26,9 %) больных основной и 38 (58,5%) контрольной группы. Сравнение полученных данных показывает, что курс местного применения перфторана способен более чем в 2 раза снизить частоту повторных некрэктомий и реампутаций стопы. Несмотря на выполненные реконструктивные вмешательства, у части больных возникла необходимость в выполнении «большой» ампутации конечности (таблица 4).

Таблица 4 – Количество «высоких» ампутаций в период госпитализации

«Высокие» ампутации	Основная группа (n=63), n (%)	Контрольная группа (n=65), n (%)
В период госпитализации	10 (15,8) *	17 (26,2)
– уровень бедра	4 (6,3) *	15 (23,1)
– уровень голени	6 (9,5)	2 (3,1)

\* (p < 0,05)- для основной группы (после лечения)

Высокий процент «больших» ампутаций нижних конечностей объясняется наличием изначально многоуровневого поражения сосудистого русла, длительностью критической ишемии, тяжелыми микроциркуляторными нарушениями с блокадой путей «оттока», наличием гнойно – некротических поражений стоп, что в совокупности способствует прогрессированию ишемии и возникновению гангрены конечности. Тем не менее, применение перфторана позволило достоверно снизить не только уровень ампутации, но и их количество - до 15,8% в основной группе против 26,2% контрольной группы. Показатели летальности в период госпитализации отличались в обеих группах. Всего скончались 11 (17,4%) больных основной группы и 18 (27,6%) контрольной. Основной причиной летальных исходов являлись сопутствующие заболевания, связанные с декомпенсацией работы сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения). Частота их возникновения находилась в прямой корреляции с «большими» ампутациями конечности.

Кроме периода госпитализации, проведен анализ данных о количестве «высоких» ампутаций нижних конечностей у больных обеих групп в отдаленные сроки от проведенного стационарного лечения (таблица 5).

Таблица 5 – Количество «высоких» ампутаций в отдаленные сроки

«Высокие» ампутации	Основная группа (n=63), n (%)	Контрольная группа (n=65), n (%)
Через 6 мес	3 (4,7) *	9 (13,8)
Через 12 мес	6 (9,5)	7 (10,8)
Через 24 мес	14 (22,3)	15 (23,1)
Через 36 мес	7 (11,2)	6 (9,2)

\* (p < 0,05)- для основной группы (после лечения)

Выявлено, что на протяжении 6 месяцев сохраняется положительная тенденция по снижению количества ампутаций в основной группе – 4,7% против 13,8% в контрольной. Улучшение кровоснабжения конечности при

применении перфторана наблюдается в течение первых 12 месяцев и согласуется с увеличением сохранности конечности: снижение количества ампутаций на 22,3% сопровождается ростом выживаемости на 20,7%. Всего же за 36 месяцев уровень «высоких» ампутаций в контрольной группе (по сравнению с основной) оказался на 21,1% больше, а летальность выше на 20,1%. Описываемые значимые различия подтверждались методом оценки критерия Кокса ( $F(19,67) = 2,3261$ ,  $p<0,05$ ). Данный факт объясняется стойким и полноценным восстановлением микроциркуляторного русла после применения перфторана, что значительно снижает риск рецидива ишемии и некроза конечности.

### *Модель прогнозирования результатов лечения*

Используя построение многомерного шагового уравнения линейной регрессии (метод многофакторной оценки), выявлены наиболее значимые факторы оказывающие влияние на исход заболевания. С целью прогнозирования результатов лечения были использованы 27 независимых признаков и их 73 градации, а также зависимый признак с четырехстепенной градацией исходов заболевания. Получено уравнение множественной регрессии, где нулевой член уравнения имел величину 0,46, а  $X_5$  – исходный уровень транскаптального напряжения кислорода ( $\text{TrO}_2$ );  $X_{10}$  – характер местных трофических нарушений;  $X_{15}$  – гистоморфологические признаки местной воспалительной реакции;  $X_{16}$  – глубина бактериальной инвазии;  $X_{24}$  – признаки ССВР до начала лечения:

$$Y=0,46+0,38 X_5+0,19 X_{10}+0,64 X_{15}+0,27 X_{16}+0,17 X_{24}$$

( $R=0,8842$ ;  $R^2=0,7915$ ;  $F=67,28$ ;  $p<0,0001$ ), где  $R^2$ -коэффициент детерминации, F-критерий Фишера). Выявленные условия являлись статистически значимыми ( $p\leq 0,05$ ) коэффициентами регрессии или наиболее значимыми факторами с вероятностью 79% влияющими на исход заболевания.

Таким образом, согласно результатам исследования, проведение курса местного околораневого введения перфторана позволяет положительно влиять на выявленные прогностически значимые факторы, что способствует уменьшению количества «больших» ампутаций конечностей и снижению летальности среди пациентов страдающих критической ишемией нижних конечностей.

### *Алгоритм лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями*

Основываясь на принятых мировых стандартах [TASC II, 2007] и учитывая полученные в процессе исследования результаты, для лечения трофических нарушений у пациентов с критической ишемией, нами был

разработан лечебно-диагностический алгоритм. Алгоритм приведен на рисунке 7.



Рисунок 7 –Алгоритм лечения гнойно- некротических осложнений

## ВЫВОДЫ

1. Внутритканевое применение перфторана достоверно увеличивает базальный кровоток и повышает резервные возможности микроциркуляторного русла, при этом прирост насыщения тканей кислородом у пациентов основной группы достигает 58,7%, превышая показатели в контрольной группе на 22,4%, и одновременно снижает частоту формирования лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов крови на 36%.

2. Гистоморфологические изменения в паранекротической зоне представлены воспалительно-деструктивным и пролиферативно-регенераторным типом тканевой реакции. Регресс воспалительно-деструктивного типа местной тканевой реакции достигается на 41,5% чаще при октораневом применении перфторана, чем в случаях стандартного консервативного лечения ран.

3. Местное применение перфторана позволяет на 31,2% снизить активную микробную колонизацию ран и уменьшить глубину бактериальной инвазии, что к 10-м суткам применения препарата позволяет более чем в половине случаев (57,1%) выполнить первичное закрытие раны.

4. Включение перфторана в состав терапии критической ишемии нижних конечностей позволяет купировать синдром системной воспалительной реакции у 74,6 % пациентов, что на 23,8% больше, чем при стандартном консервативном лечении.

5. Применение предложенного способа лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей позволяет на 31,6% снизить частоту повторных некрэктомий и на 10,4% уменьшить количество «больших» ампутаций нижних конечностей, что сопровождается снижением летальности более чем на 10%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии гнойно-некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей рекомендуется использовать лечебно-диагностический алгоритм, в котором предусмотрены прогностически значимые факторы влияющие на исход заболевания.

2. Для улучшения микроциркуляции в октораневой зоне целесообразно ежедневное местное внутритканевое введение 10 об.% эмульсии перфторана, по 10 мл в течение 10–12 дней.

3. С целью достоверной оценки состояния капиллярного русла рекомендуется использовать лазерную допплеровскую флюметрию и транскutanную оксиметрию.

4. Для определения показаний к пластике раневого дефекта целесообразно сочетать бактериоскопию нативного мазка из раны с гистологическим исследованием тканевых биоптатов.

5. Течение раневого процесса рекомендуется контролировать оценкой синдрома системной воспалительной реакции. При прогрессировании некроза и нарастании признаков системного воспаления рекомендована ампутация конечности.

## **СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Петровский, С.В. Исходы лечения больных с критической ишемией, перенесших высокую ампутацию нижней конечности / С.В.Петровский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин, А.Н.Рязанов // Современные проблемы сердечно – сосудистой, легочной и абдоминальной хирургии: Сборник тезисов. – СПб., - 2010. – С. 171 – 172.
2. Петровский, С.В. Опыт местного применения перфторана в комплексном лечении больных с критической ишемией нижних конечностей при наличии гнойно – некротических осложнений / С.В. Петровский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин, В.В.Завацкий, А.Н.Рязанов // Научный конгресс «IV Международные Пироговские чтения»: Материалы международной научно – практической конференции. – Винница. – 2010. – С.304.
3. Петровский, С.В. Использование эмульсии перфторуглеродов в комплексном лечении больных с критической ишемией нижних конечностей / С.В.Петровский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин, А.Н.Рязанов // Современные проблемы сердечно –сосудистой, легочной и абдоминальной хирургии: Сборник тезисов. – СПб.,-2010. – С. 172 – 174.
4. Петровский, С.В. Применение перфторана в комплексном лечении гнойно – некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / С.В.Петровский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин, А.Н.Рязанов // Нерешенные вопросы сосудистой хирургии : Материалы 22-й (XXII) международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. - Москва.- 2010. - С.328 - 329.
5. Петровский, С.В. Местное применение эмульсии перфторана в комплексном лечении больных с критической ишемией нижних конечностей / С.В.Петровский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин, А.Н.Рязанов // Сердечно – сосудистые заболевания : 16 – й всероссийский съезд сердечно – сосудистых хирургов . Материалы съезда.- Москва.- 2010.- Том11.-№ 6.- С.129.
6. Рязанов, А.Н. Ампутация нижней конечности в лечении больных с критической ишемией / А.Н.Рязанов, С.В.Петровский, , В.В.Сорока, С.П.Нохрин // Нерешенные вопросы сосудистой хирургии : Материалы 22-й (XXII) международной конференции российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. - Москва.- 2010. - С.329 - 330.
7. Рязанов, А.Н. Высокая ампутация в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей / А.Н.Рязанов, С.В.Петровский, , В.В.Сорока, С.П.Нохрин // Сердечно –сосудистые заболевания : 16 – й всероссийский съезд сердечно – сосудистых хирургов . Материалы съезда.- Москва.- 2010.- Том11.-№ 6.- С.131.

8. Рязанов, А.Н. Прогнозирование клинических исходов у больных с критической ишемией нижних конечностей перенесших высокую ампутацию / А.Н.Рязанов, С.В.Петривский, , В.В.Сорока, С.П.Нохрин //Ангиология и сосудистая хирургия сегодня : Материалы 4 –й международной конференции «Сухаревские чтения». - Киев.- 2011.- С.91 - 92.
9. Белоусов, Е.Ю. Опыт применения иломедина в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей / Е.Ю. Белоусов, А.Н.Рязанов, С.В.Петривский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин // Актуальные вопросы современной сердечно – сосудистой хирургии: Сборник тезисов.- Санкт-Петербург.- 2011.- С.44.
10. Рязанов, А.Н. Оптимизация лечения больных с критической ишемией нижних конечностей, перенесших высокую ампутацию / А.Н.Рязанов, С.В.Петривский , В.В.Сорока, С.П.Нохрин // Актуальные вопросы современной сердечно – сосудистой хирургии: Сборник тезисов.- Санкт- Петербург.- 2011.- С.47.
11. Петривский, С.В. Околораневое введение перфторана в лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / С.В.Петривский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин, А.Н.Рязанов // Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery: Материалы международной конференции.- Москва.- 2011. – С.163.
12. Рязанов, А.Н. Высокая ампутация при критической ишемии нижних конечностей / А.Н.Рязанов, С.В.Петривский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин // Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery: Материалы международной конференции.- Москва.- 2011. – С.175.
13. Петривский, С.В. Изменения микроциркуляторного русла при местном применении перфторана у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / С.В.Петривский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин, А.Н.Рязанов // Актуальные проблемы неотложной медицины : Материалы 2-го съезда врачей неотложной медицины.- Москва.- 2013.- С.67.
- 14. Петривский, С.В. Оптимизация лечения пациентов с критической ишемией после выполнения высокой ампутации нижней конечности. / С.В. Петривский, В.В. Сорока, С.П. Нохрин, А.Н. Рязанов, Е.Ю. Белоусов // Биомедицинский журнал Medline.ru. (электронный журнал). – 2013. – Т.14. – №6. – С. 1167-1184.**
15. Рязанов, А.Н. Лечебно – диагностический алгоритм для больных с критической ишемией нижних конечностей, перенесших ампутацию / А.Н.Рязанов, С.В.Петривский , В.В.Сорока, С.П.Нохрин // Актуальные проблемы неотложной медицины : Материалы 2-го съезда врачей неотложной медицины.- Москва.- 2013.- С.75.
- 16. Петривский, С.В. Значение неинвазивного исследования микроциркуляции в конечности при оценке уровня ампутации у пациентов с критической ишемией / С.В. Петривский, В.В. Сорока, С.П. Нохрин, А.Н. Рязанов, Е.Ю. Белоусов // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). – 2014. – Т.8. – № 1. – С. 3 - 6.**

**17.** Петровский, С.В. Гнойно-некротические осложнения, как причина неблагоприятных исходов у пациентов с критической ишемией, перенесших высокую ампутацию / С.В. Петровский, В.В. Сорока, С.П. Нохрин, Рязанов А.Н., Е.Ю. Белоусов // Биомедицинский журнал Medline.ru. (электронный журнал). – 2014. – Т.15. – №6. – С. 43-60.

**18.** Петровский, С.В. Оптимизация лечения гнойно-воспалительных осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / С.В.Петровский, В.В.Сорока, С.П.Нохрин, А.Н.Рязанов // Нерешенные вопросы современной сосудистой хирургии: Материалы XXX Международной конференции сосудистых хирургов.- 2015.- Сочи. – С.23.

**19.** Петровский, С.В. Применение лечебно-прогностического алгоритма при ведении пациентов с критической ишемией нижних конечностей, перенесших высокую ампутацию / С.В. Петровский, В.В. Сорока, С.П. Нохрин, А.Н. Рязанов, Е.Ю. Белоусов // Биомедицинский журнал Medline.ru. (электронный журнал). – 2015. – Т.16. – №100. – С.1130-1150.

**20.** Петровский, С.В. Местное применение перфторана в лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / В.В.Сорока, С.П.Нохрин, С.В.Петровский, А.Н.Рязанов, Е.Ю.Белоусов // Биомедицинский журнал Medline.ru. (электронный журнал). – 2015. – Т.16. – №1110. – С.1265-1281.

#### **Список сокращений и условных обозначений**

КОЕ	– колониеобразующая единица
ЛТК	– лейкоцитарно-тромбоцитарный конгломерат
ЛДФ	– лазерная допплеровская флюметрия
ПМисх.	– показатель микроциркуляции базального кровотока
ПМакс.	– показатель максимального постокклюзионного кровотока
пф. ед.	– перфузионные единицы
РМ	– резерв микроциркуляции
СРБ	– С-реактивный белок
Тмакс.	– время достижения максимального постокклюзионного кровотока
TcPO <sub>2</sub>	– транскutanное напряжение кислорода
ХСГО	– хирургическая санация гнойного очага