

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ВЫСОКОЙ АМПУТАЦИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ.

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

Отделение сосудистой хирургии

ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3.

Рязанов Алексей Николаевич 8 (921) 590 76 27: e-mail: aryazanov@mail.ru

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей, подвергшихся высокой ампутации. Разработана прогностическая модель, позволяющая вносить своевременные коррекции в лечении в послеоперационном периоде у данной группы пациентов. В результате проведенного исследования доказано, что данная тактика позволяет достоверно улучшить результаты лечения (снижение осложнений и летальности) как в раннем послеоперационном, так и в отдаленных периодах. Главное достоинство данной прогностической модели в осуществлении лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей, подвергшихся высокой ампутации – простота и доступность в применении.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия нижних конечностей, ампутация конечности, прогнозирование, синдром системного воспалительного ответа.

OPTIMIZATION OF TREATMENT PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA AFTER HIGH AMPUTATION OF THE LOWER EXTREMITY.

Ryazanov A.N., Nohrin S.P., Soroka V.V., Petrivskiy S.V., Belousov E.Y.

Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Abstract. The article is devoted to an actual problem of treatment of patients with critical limb ischemia who was underwent major amputation. It was developed a predictive model that allows for timely correction in the treatment of postoperative in this group of patients. In the result of the research proved that this tactic can significantly improve the results of treatment (reduction of complications and mortality) in the early postoperative and long periods. The main advantage of this predictive model in the implementation of the treatment of patients with critical limb ischemia who underwent major amputation - simplicity and accessibility in use.

Key words: atherosclerosis, critical limb ischemia, amputation of extremity, prognosis, systemic inflammatory response syndrome.

Введение. Актуальность проблемы лечения критической ишемии нижних конечностей [КИНК] обусловлена неуклонно растущей заболеваемостью окклюзирующими заболеваниями сосудов, в основном – нижних конечностей [16]. При этом развитие критической ишемии, свидетельствующей о полной декомпенсации кровообращения, наблюдается с частотой 400-1000 на 1 млн. населения в год или у 15-20% больных с окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей [7] и, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы будет возрастать на 5 – 7% [14]. По данным литературы ожидаемая смертность пациентов с КИНК увеличивается от 25% [31] в течение первого года развития синдрома до 60 – 70% [7, 32, 22]. Согласно сведениям TASC II [32], критическая ишемия нижних конечностей развивается до 250-500 случаев в год на 1 миллион населения, а частота ампутаций за последние 25 лет не уменьшается [15, 17, 25]. По данным большинства авторов основной причиной ампутаций нижних конечностей являются тромбооблитерирующие заболевания сосудов [6, 9, 25].

Несмотря на развитие ангиохирургии, разработку и появление новых методов консервативного и оперативного лечения частота ампутаций при хронической критической ишемии нижних конечностей не имеет тенденции к снижению и выполняется у 25% больных с облитерирующими заболеваниями сосудов [11, 30, 34].

Нуждаемость в высокой ампутации достигает уровня 52 – 95% в течение 3 лет от начала развития КИНК [22] и сопровождается общей смертностью от 10 – 40% до 71% [29] в течение ближайших 2-3 лет.

По сводным данным ряда авторов, летальность в послеоперационном периоде после ампутаций колеблется от 15 до 43,7%, а в некоторых возрастных категориях превышает 50% [4, 32]. Высокий процент смертности обусловлен, в первую очередь, гнойно-септическими и сердечно-сосудистыми осложнениями, возникающими после ампутаций [8].

Так, число послеоперационных гнойно-некротических осложнений со стороны ампутационной культы конечности достигает угрожающих размеров – 20–65% [1, 27]. Даже высокая ампутация на уровне верхней трети или средней трети бедра сопровождается чрезвычайно высоким уровнем гнойно-некротических осложнений, которые, в свою очередь, существенно увеличивают послеоперационную летальность, длительность стационарного и последующего амбулаторного лечения и связанные с этим материальные затраты [21, 27].

К сожалению, в настоящее время не существует единой эффективной системы прогнозирования развития неблагоприятного течения послеоперационного периода у пациентов, перенесших ампутации нижних конечностей [9, 12, 18].

Все чаще многими авторами развитие КИНК рассматривается с позиции системного воспаления, так как SIRS представляет собой универсальный генерализованный ответ организма на различные повреждающие воздействия (хирургические вмешательства, критическая ишемия, гнойные осложнения).

Наряду с точной диагностикой прогнозирование исхода заболевания является залогом успешного его лечения [10, 2, 28, 23].

В клинике сосудистой хирургии НИИ скорой помощи им.И.И.Джанелидзе в течение ряда лет обсуждается практическое применение концепции о возможности прогнозирования клинических исходов у пациентов с критической ишемией на основании синдрома системного воспалительного ответа (SIRS). Разработаны схемы прогнозирования и лечения у больных с КИНК. [23].

Несмотря на многовековую историю хирургии, большое количество научных исследований лечение больных с критической ишемией конечностей, подвергшихся высокой ампутации, остается нерешенной, чрезвычайно актуальной и не только медицинской, но и социальной проблемой [5, 19].

Материалы и методы. В основе работы использован опыт отделения сосудистой хирургии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Всего за период с 1999 по 2012 годы было проведено обследование и лечение 885 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которым была выполнена высокая ампутация (уровень – бедро, голень). Степень ишемии у пациентов определяли по классификации стадий хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по Fontaine R. (1954) в модификации А.В. Покровского.

Состав пациентов представлял собой: мужчины – 632 человека (71,4%), женщины – 253 человека (28,6%). Средний возраст пациентов составил $65,8 \pm 3,6$ лет (от 37 до 91 лет). Длительность заболевания составила от 1 года до 19 лет. Причиной, приведшей к развитию терминальной стадии КИНК, в преобладающем большинстве случаев явился облитерирующий атеросклероз. Однако у ряда больных был выявлен облитерирующий эндартериит и диабетическая ангиопатия.

Первичная ампутация (первая операция по поводу данного заболевания: без предшествующих артериальных реконструктивных вмешательств) выполнена 196 больным (22,1%). Вторичная ампутация (после предварительно перенесенных операций по реваскуляризации конечности) – 689 больным (77,9%). В 237 (26,8%) случаях вторичная ампутация выполнялась без выписки больных из стационара.

Для определения уровня ампутации выполнялись следующие методы обследования: ультразвуковое дуплексное ангиосканирование, лазерная доплеровская флоуметрия, рентгенконтрастная ангиография.

Основываясь на концепции развития системного воспалительного ответа у больных с КИНК, на базе отделения сосудистой хирургии НИИ СП им. И.И.Джанелидзе был разработан прогностический алгоритм, на основании которого определялись клинические исходы у пациентов (Табл. 1) (Патент на изобретение № 2323680 от 10.05.2008 г.) [13].

Унифицированная таблица диагностики SIRS у больных с КИНК

"Большие" признаки	"Малые" признаки	
1 балл	0,5 балла	0,2 балла
<ul style="list-style-type: none"> • Температура тела (> 38°C или <36°C) • Тахикардия • Тахипноэ • Количество лейкоцитов (>12·10⁹/л или <4·10⁹/л) 	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка (37,0-38,0°C) • Лейкоцитоз (9-12·10⁹/л) • Лейкоцитарный сдвиг (>6% молодых форм) • Наличие трофических изменений • Наличие СРБ • Повышение уровня фибриногена 	<ul style="list-style-type: none"> • Боли покоя в голени и стопе • Отек голени и стопы • Гиперемия кожных покровов голени и стопы • Гиперлактатемия

Наряду с классическими признаками Bone R.C. (лейкоцитоз, гипертермия, тахиопноэ, тахикардия) хорошо известны и другие клинические проявления системного и локального воспаления: повышение С-реактивного белка, фибриногена, лактата и др. Данные «второстепенные» проявления были проанализированы и определены как «малые» признаки SIRS. Классические же признаки вносили больший вклад в системное воспаление и определены как «большие».

Таким образом, все признаки были разделены на 3 качественные группы с нарастающей балльной оценкой, на основании которых была сформирована унифицированная диагностическая таблица.

Принцип использования прогностической таблицы заключается в суммировании баллов имеющихся признаков. Оценка результатов производилась в день госпитализации, на 3 и 7 дни наблюдения в стационаре.

Таким образом, каждому из признаков присваивается балльная оценка в зависимости от степени их значимости. Для больших признаков – 1 балл. Для «малых» признаков – 0,5 балла или 0,2 балла.

Вместе с тем, по данным унифицированной таблицы были вычислены клинические исходы у пациентов с КИНК, а также их степень вероятности (табл. 2):

- если суммированный оценочный балл больного находится в пределах 5,2-8,56 балла, то с вероятностью в 70% можно утверждать, что больного ожидает выздоровление;
- если суммированный оценочный балл больного находится в пределах 8,6-13,55 балла, то с вероятностью в 70 % можно утверждать, что у больного разовьются осложнения;
- если суммированный оценочный балл больше 13,55 балла, то можно сказать, что с вероятностью более 70% больного ожидает летальный исход.

Таблица 2

Клинические исходы у пациентов с КИНК

Клинический исход	Сумма баллов	Степень вероятности
Выздоровление	5,2 – 8,6	70 %
Осложнения	8,6 – 13,5	70 %
Летальный исход	$\geq 13,5$	70 %

Пациенты с КИНК, перенесшие высокую ампутацию были разделены на 2 группы: контрольную и основную. Пациентам основной группы (n=531) в послеоперационном периоде проводился расчет клинических исходов на основании вышеуказанной прогностической модели (Табл. 1). В зависимости от прогноза рассчитывался лечебный алгоритм. В контрольной группе (n=354) проводилась базисная терапия без определения прогностического алгоритма.

Все пациенты основной группы были оценены по унифицированной таблице (подсчет суммы баллов) перед операцией (день операции) и в динамике (на 3 и 7 сутки после высокой ампутации.).

В результате подсчета баллов были получены индивидуализированные суммы баллов, специфичные для каждого больного. При вычислении суммы баллов по унифицированной таблице пациенты были разделены на 3 различные прогностические группы:

- группу низкого риска,
- группу повышенного риска,
- группу высокого риска.

В зависимости от принадлежности к какой-либо группе возможно с 70%-ой долей вероятности прогнозировать клинический исход (Табл. 3).

Таблица 3

Группы риска у пациентов с КИНК, перенесших высокую ампутацию

Группа риска	Клинический исход	Сумма баллов	Степень вероятности
Группа низкого риска	Выздоровление	5,2 – 8,6	70 %
Группа повышенного риска	Осложнения	8,6 – 13,5	70 %
Группа высокого риска	Летальный исход	$\geq 13,5$	70 %

Все пациенты в послеоперационном периоде получали базисную консервативную терапию:

1. Обезболивающая терапия.
2. Антиагрегантная терапия.
3. Антикоагулянтная терапия.
4. Антибактериальная терапия.

В зависимости от определяемой группы риска пациенты основной группы получали консервативную терапию по одной из следующих схем (табл. 4).

Таблица 4

Лечение пациентов в зависимости от определяемой оценки риска

Группа низкого риска	Группа повышенного риска	Группа высокого риска
Обезболивающая	Обезболивающая	Обезболивающая
Антиагрегантная	Антиагрегантная	Антиагрегантная
Антикоагулянтная	Антикоагулянтная	Антикоагулянтная
Антибактериальная	Антибактериальная	Антибактериальная
		Целевая малообъемная гемоперфузия
		Лейкоцитарный фильтр

Пациентам высокого риска проводились курсы целевой малообъемной гемоперфузии, регионарного малообъемного лейкофереза [Яковлев С.В., 2006].

Оценка результатов.

В зависимости от предполагаемой группы риска пациенты основной группы распределились следующим образом (Табл. 5).

Таблица 5

Распределение пациентов основной группы по виду клинического исхода

Общее количество (n=531)	Группа низкого риска	Группа повышенного риска	Группа высокого риска	P
Выздоровел без осложнений	25% (n=133)	7% (n=37)	4% (n=21)	< 0,05
Наблюдались осложнения	4% (n=21)	21% (n=112)	13% (n=69)	< 0,05
Летальный исход	2% (n=11)	8% (n=42)	16% (n=85)	< 0,05

Исходя из данных таблицы:

- в группе низкого риска отмечалось наибольшее количество пациентов, выздоровевших без осложнений - 25%;
- у пациентов повышенной группы риска количество осложнений - 21%;
- в группе высокого риска количество летальных исходов - 16%.

В дальнейшем было выполнено сравнение 2 групп больных: основной и контрольной (табл. 6).

Таблица 6

Сравнение пациентов по виду клинического исхода

Исход	Основная группа (n=531)	Контрольная группа (n=354)	P
Выздоровел без осложнений	38,7 % (n=205)	22,9 % (n=81)	< 0,05
Наблюдались осложнения	29,1 % (n=155)	37,4 % (n=132)	< 0,05
Летальный исход	32,2 % (n=171)	39,7 % (n=141)	< 0,05

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основной группе отмечается достоверно большее количество пациентов:

- выздоровевших без осложнений - на 15,8 %,
- меньшее количество осложнений - на 8,3 %,
- снижение количества летальных исходов - на 7,5 %,
- по сравнению с контрольной группой.

В обеих исследуемых группах определялись следующие осложнения после ампутаций (табл. 7).

Осложнения после высокой ампутации у больных с КИНК

Причины осложнений	Основная группа	Контрольная группа	p
Нагноение культи	11,7%	24,1%	< 0,05
Некроз культи	9,2%	17,5%	< 0,05
ОССН	25%	28,2%	> 0,05
ОИМ	10,2%	9,8%	> 0,05
ОПН	4,8%	5,1%	> 0,05
ОНМК	11,4%	10,6%	> 0,05
ПОН	19,2%	26,1%	< 0,05
Пневмония	9,5%	9,7%	> 0,05
ТЭЛА	18,5%	25,3%	< 0,05

Было выявлено достоверное снижение осложнений, которые относились к разряду гнойно-некротических:

- нагноения культи - на 13,6%,
- некроза культи - на 8,3%,
- полиорганной недостаточности - на 7,1%,
- тромбоэмболии легочной артерии - на 6,8%.

Ниже приведены причины летальных исходов в сравниваемых группах (Табл. 8).

Причины летальных исходов у больных с КИНК после высокой ампутации

Причина смерти	Основная группа	Контрольная группа	p
----------------	-----------------	--------------------	---

Сепсис с ПОН	19,5%	27,9%	< 0,05
ОССН	21,4%	29,5%	< 0,05
ОИМ	19,2%	21,4%	> 0,05
ОНМК	17,4%	19,2%	> 0,05
ТЭЛА	19,3%	26,8%	< 0,05
Мезентериальный тромбоз	5,3%	8,2%	> 0,05

Основной причиной смерти непосредственно после ампутации явились гнойные осложнения с исходом в сепсис с полиорганной недостаточностью и прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность.

Анализ летальности пациентов в отдаленные сроки. После выписки из стационара контроль за состоянием пациентов и результатами лечения осуществлялся посредством телефонных опросов и периодически проводимых консультативных осмотров. Таким образом, удалось проследить исходы лечения у пациентов в сроки от 1 до 36 месяцев. Для оценки вероятности наступления летального исхода после проведенной операции в разные периоды использовали таблицы времени жизни, метод оценки Каплана-Мейера.

Следует отметить, что наблюдения делили на полные и неполные (цензурированные). Наблюдения от момента операции до летального исхода считали полными. В случае если исход неизвестен, но известен интервал времени от момента операции и до включения пациента в исследование или пациент жизнеспособен до настоящего времени, эти наблюдения могли быть отнесены к неполным или цензурированным.

Данная функция выживания состояла из произведения нескольких сомножителей. Для удобства интерпретации на графике полные наблюдения помечены точками, неполные наблюдения отмечены пустыми квадратиками. По оси ординат обозначена кумулятивная выживаемость в процентах, а по оси абсцисс – время жизни пациентов в месяцах (Рис. 1).

Результаты изучения смертности в общей выборке пациентов показали, что наблюдается неуклонный рост летальности с течением времени (рис. 1).



Рисунок – Общая выживаемость среди пациентов с КИНК, перенесших высокую ампутацию в сроки наблюдения до 36 мес.

К концу 1 года после выполненной ампутации конечности смертность в группах:

у больных основной группы – 52,7%, контрольной группы – 68,2%, - статистически отличались друг от друга ($p < 0,05$).

Через 2 года количество умерших в группе пациентов основной группы составило 19,8%, а в контрольной группе – 49,3%, различия статистически значимые ($p < 0,05$).

В течение трехлетнего периода у группы больных основной группы – 13,4 % на 36 месяце наблюдения, у пациентов контрольной группы летальность составила 26,7% на последнем 29 месяце наблюдения в послеоперационном периоде.

Таким образом, можно говорить о том, что применение прогностического и индивидуального лечебного алгоритма способствовало достоверному снижению осложнений и летальных исходов в основной группе пациентов как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы.

1. Оценка провоспалительного статуса в ходе лечения пациентов, перенесших высокую ампутацию конечности, является значимым прогностическим признаком, определяющим как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. На основании балльной оценки признаков SIRS можно прогнозировать клинический исход у пациентов с КИНК, перенесших высокую ампутацию.

2. Для более детальной оценки провоспалительного статуса проведен глубокий анализ признаков SIRS, результатом которого стало формирование трех групп риска пациентов с КИНК, перенесших высокую ампутацию нижней конечности: низкого, повышенного и высокого риска.

3. Разделение пациентов на группы риска позволило с 70% долей вероятности объективно оценить возможность развития клинического исхода:

- если количество баллов составляет от 5,2 до 8,56, то с 70% долей вероятности можно прогнозировать благоприятный исход,

- если количество баллов составляет от 8,6 до 13,55, то с 70 % долей вероятности можно прогнозировать осложнения в послеоперационном периоде,

- если количество баллов составляет более 13,55, то с 70 % долей вероятности можно прогнозировать летальный исход в послеоперационном периоде.

4. В зависимости от принадлежности к группе риска была разработана персонафицированная тактика послеоперационного лечения для каждого пациента. Чем менее эффективным оказывался способ лечения в отношении подавления признаков SIRS, тем больше было количество осложнений и летальных исходов.

5. Применение предложенного лечебно-прогностического алгоритма позволило снизить частоту гнойно – некротических осложнений на 13,6 %, а также летальность - на 8,6 % по сравнению с больными, которые получали стандартную «базисную» терапию.

6. Прослеженные отдаленные результаты подтверждают правильность выбранной индивидуальной тактики лечения у пациентов с КИНК после перенесенной высокой ампутации. После 1 года летальность снизилась на 8,6 %, после 2 года – на 5,2 % по сравнению с контрольной группой пациентов.

Литература.

1. Абышов Н.С. Ближайшие результаты «больших» ампутаций у больных с окклюзионными заболеваниями артерий нижних конечностей / Н.С. Абышов, Э.Д. Закирджаев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2005. – №11. – С.15 – 19.

2. Авдеева М.Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) / М.Г. Авдеева, М.Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – №6. – С. 3 – 10.
3. Багненко С.Ф. Лечение критической ишемии нижних конечностей методом целевой малообъемной гемоперфузии: методические рекомендации / С.Ф. Багненко и др. // СПб. – 2003. – 7 с.
4. Барбараш Л.С. Динамика показателей числа больших ампутаций и летальности при заболеваниях артерий конечностей в период с 1993-2007 годы. Результаты популяционного исследования / Л.С. Барбараш и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т.16. – №3.– С. 20 – 25.
5. Баумгартнер Р. Ампутации и протезирование нижних конечностей / Р. Баумгартнер, П. Бота // М.: Медицина. – 2002. – 486 с.
6. Белов Ю.В. Хирургическое лечение больных хронической критической ишемией атеросклеротической этиологии / Ю.В. Белов и др. // Хирургия. – 1997. – №2. – С. 45 – 51.
7. Гавриленко А.В. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения больных «молодого» и «старшего» возраста с поражением артерий в инфраингвинальном сегменте / А.В. Гавриленко и др. // Сердечно – сосудистые заболевания. – 2002. – Т.3. – №11. – С. 138.
8. Бурлева Е.П. Значение клиничко – эпидемиологического и экономического анализа для организации помощи пациентам с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей// Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – №4. – С. 15 – 19.
9. Гаибов А.Д. Ампутации нижних конечностей при их хронической критической ишемии / А.Д. Гаибов, Е.Л. Калмыков, А.Н. Камолов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – №2. – С. 40 – 46.
10. Ерюхин И.А. Сепсис в хирургической клинике / И.А. Ерюхин, А.М. Светухин, С.А. Шляпников // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4. – №1. – С. 7 – 11.
11. Золоев Г.К. Облитерирующие заболевания артерий. Хирургическое лечение и реабилитация больных с утратой конечности / Г.К. Золоев // М.: Медицина. – 2004. – 432 с.

12. Калмыков Е.Л. Ампутации нижних конечностей у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе. – 2011. – 22 с.
13. Нохрин С.П. Оптимизация диагностики и лечения критической ишемии нижних конечностей у больных с высоким хирургическим риском // Дис. ... доктора. мед. наук / С.П. Нохрин. – СПб. – 2007. – 244 с.
14. Покровский А.В. Перспективы и действительность в лечении атеросклеротических поражений аорты / А.В. Покровский, А.Е. Зотиков // М.: Медицина. – 1996. – 192 с.
15. Рифель А.В. Мультифокальный атеросклероз как причина высоких ампутаций нижних конечностей / А.В. Рифель, А.А. Фокин // Украшський медичний часопис. – 2006. – Т.52. – №2. – С. 68 – 70.
16. Савельев В.С. Критическая ишемия нижних конечностей: определение понятия и гемодинамическая характеристика / В.С. Савельев и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1996. – №3. – С. 84 – 90.
17. Савельев В.С. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.В. Каралкин // М.: МИА. – 2010. – 214 с.
18. Ткаченко А.Н. Прогностические критерии летальных исходов при проведении ампутаций нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста / А.Н. Ткаченко и др. // Medical Sciences. – 2011. – №9. – С. 304 – 308.
19. Царев О.А. Ампутация конечности у больных с атеросклеротической гангреной / О.А. Царев и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7. – № 4. – С. 947 – 953.
20. Яковлев С.В. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции у больных с критической ишемией нижних конечностей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2006. – 22 с.
21. Aragón-Sánchez J. In-hospital complications and mortality following major lower extremity amputations in a series of predominantly diabetic patients / J. Aragón-Sánchez, M.J. Hernández-Herrero, J.L. Lázaro-Martínez // Int. J. Low. Extrem. Wounds. – 2010. – Vol.9. – №1. – P. 16 – 23.

22. Biamino G. Critical limb ischemia: new techniques for complex interventions / G. Biamino et al. // *HMP Communication*. – 2004. – P. 72.
23. Castelli G. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction / G. Castelli et al. // *Critical Care*. – 2004. – Vol. 8. – P. 234 – 242.
24. Dormandy J.A. Major amputations / J.A. Dormandy et al. // *Semin Vasc. Surg.* – 1999. – Vol. 73. – P. 321.
25. Eskelinen E. Major amputation incidence decreases both in non-diabetic and in diabetic patients in Helsinki / E. Eskelinen et al. // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2006. – Vol.95. – P. 185-189.
26. Johannesson A. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population / A. Johannesson et al. // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol.32. – №2. – P. 275 – 280.
27. Hasanadka R. Predictors of wound complications following major amputation for critical limb ischemia / R. Hasanadka et al. // *J. Vasc. Surg.* 2011. – Vol.54. – №5. – P.1374 – 1382.
28. Ostanin A.A. Immunological Markers of the Major Systemic Inflammatory Syndromes (SIRS, MARS, CARS) in Patients with Surgical Infections / A.A. Ostanin et al. // *Russian Journal of Immunology*. – 2000. – Vol.5. – №3. – P. 290 – 300.
29. Ouriel K. Peripheral arterial disease / K. Ouriel // *Lancet*. – 2001. – Vol.358. – №9289. – P. 1257 – 1264.
30. Stone P.A. Factors affecting perioperative mortality and wound-related complications following major lower extremity amputations / P.A. Stone et al. // *Annals of Vascular Surgery*. – 2006. – Vol.20. – №2. – P. 209 – 216.
31. TASC Working Group Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Management of Peripheral Arterial Disease // *International Angiology*. – 2000. – Vol. 19. – № 1. – Suppl. 1. – P. 1 – 304.
32. TASC Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arteria disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 33. – Suppl. 1. – P. 1 – 431.

33. Weitz J.I. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review / J.I. Weitz et al. // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 3026 – 3049.

34. Wrobel J.S. Geographic variation of lower extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the medicare population / J.S. Wrobel, J.A. Mayfield, G.E. Reiber // *Diabetes Care*. 2005. – Vol.24. – №5. – P. 860 – 864.