

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

С.Ф. Багненко, В.В. Сорока, С.П. Нохрин, К.А. Андрейчук

*Научно-исследовательский институт скорой помощи им И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы лечения критической ишемии нижних конечностей (КИНК) обусловлена неуклонно растущей заболеваемостью окклюдирующими заболеваниями сосудов, в основном – нижних конечностей [1]. 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 [2] и, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы будет возрастать на 5-7% [3]. По данным литературы, ожидаемая смертность пациентов с КИНК увеличивается от 25% [2] в течение первого года развития синдрома до 60-70% [4]. Нуждаемость в высокой, то есть выше уровня коленного сустава, ампутации достигает уровня 52-95% в течение 3 лет [6] и сопровождается общей смертностью от 10-40% [7] до 71% в течение ближайших 2-3 лет.

До настоящего времени реконструктивно-восстановительные операции являются единственным эффективным видом лечения данной категории больных [8, 9, 10]. Традиционно применяемая консервативная терапия, включающая антикоагулянты, реологические препараты и ангиопротекторы, оказывается не достаточно эффективной [1] и сопровождается потерей конечности у 37% больных в течение 1 года. Однако адекватная реваскуляризация артериального русла нижних конечностей на практике оказывается возможной лишь у 37,3-58% пациентов (ICAI Study Group, 1999). Последнее связано с сомнительным успехом изолированной хирургической реваскуляризации у пациентов с многоуровневым типом атеросклеротического поражения [11].

Результаты хирургических вмешательств при дистальных поражениях также нельзя назвать удовлетворительными [12]. Эффект от оперативного вмешательства сохраняется в течение 1 года в 49-72,4% наблюдений при реконструкциях выше коленного сустава и лишь в 10,1-39% при различных вариантах дистальных шунтирований [13].

Консервативная терапия, включающая в себя антикоагулянты, антиагреганты, декстраны, никотиновую кислоту, пентоксифиллин и т.д., зачастую не оказывает существенного влияния на состояние пациентов с КИНК [14]. В то же время, применение препаратов группы производных простагландина E₁, хотя и рассматривается как достойная альтернатива в лечении больных данной категории [15], однако, является малодоступной для большинства пациентов ввиду высокой стоимости препаратов.

В настоящее время в литературе имеются сообщения об эффективности применения в комплексной терапии больных с облитерирующими поражениями сосудов нижних конечностей препаратов группы перфторуглеродов (ПФУ) [16]. К последним относятся Emulsion 11 (Китай), Perflubron, Oxygent, Oxyfluor (США), Fluosol DA (Япония) и отечественный Перфторан. Об эффективности использования ПФУ в терапии "критических" состояний известно давно. Данная группа препаратов применяется с целью коррекции массивной кровопотери [17, 18], в качестве компонента перфузионного раствора при экстракорпоральном кровообращении [17], в качестве антиишемического протектора в трансплантологии [19], в остром периоде ожоговой болезни [20], в комплексном лечении сочетанной травмы [16], КИНК на фоне окклюзирующих заболеваний магистральных артерий [26,27].

Наряду с кислородпереносящим и противоишемическим [21] эффектом, оказываемым ПФУ, имеются данные о противовоспалительном действии данной группы препаратов [22, 23, 24]. Последний факт является актуальным в терапии КИНК, в патогенезе которой роль локального и системного воспаления в ответ на ишемическое повреждение является активно обсуждаемой [25].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов. В исследование были включены 85 пациентов в возрасте от 37 до 92 лет (средний возраст 69,2 лет), среди которых было 48 мужчин (56%) и 37 женщин (44%). Критерием включения являлось наличие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии на фоне дистальных и многоэтажных поражений сосудистого русла, бесперспективных для выполнения хирургической реваскуляризации, а также тяжелой сопутствующей патологии. Основную массу пациентов составили больные с атеросклеротическим поражением (78 – 92%), у остальных причиной окклюзии явился эндартериит (7 – 8%). 77,6% пациентов на момент включения в исследование имели трофические изменения на коже нижних конечностей в виде язв различной площади (48 – 72,7%) или некрозов пальцев стопы (18 – 27,3%). У всех пациентов присутствовал болевой синдром различной степени выраженности, в том числе у 67,2% боли носили постоянный характер. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 7 лет, явления критической ишемии существовали в течение 1–17 недель.

Все больные, удовлетворяющие критериям включения, были разделены методом случайной выборки на 2 группы: основную (n=45) и контрольную (n=40). Статистически достоверные различия выборок в группах отсутствовали (таб. 1).

Таблица 1.

Показатель	Основная группа (N=45)	Контрольная группа (N=40)	p ¹
Пол (М:Ж)	29:16	19:21	0,131*
Возраст, median (range)	69 (37-92)	68,5 (48-91)	0,692**
Сахарный диабет, n (%)	12 (26,7)	10 (25,0)	
Гипертоническая болезнь, n (%)	39 (86,7)	33 (82,5)	
ИБС, n (%)	41 (91,1)	32 (80,0)	
Курение, n (%)	23 (51,1)	23 (57,5)	
Тип поражения:			
– дистальный	24 (53,3)	19 (47,5)	
– многоэтажный	21 (46,7)	21 (52,5)	
Дефект кожных покровов:			0,631**
– отсутствует	7	12	
– язва до 5 кв. см	20	9	
– язва более 5 кв. см	12	14	
– сухой некроз пальца(ев) стопы	8	10	

¹ – достоверность различия признака между основной и контрольной группами

* – точный тест Фишера

** – U-тест Манна-Уитни

Пациенты контрольной группы получали лечение в виде "базисной" терапии [15], включавшей антикоагулянты (гепарин с переходом на варфарин), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), декстраны (реополиглюкин), никотиновую кислоту, пентоксифиллин. Больные, включенные в основную группу, наряду с "базисной" терапией получали инфузии перфторана в дозе 100 мл внутривенно капельно трижды через день, каждая инфузия продолжительностью в течении 2-3 часов.

Перфторан (ОАО «Перфторан, Россия) был создан в 1984 г. в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН под руководством проф. Ф.Ф. Белоярцева и Г.Р. Иваницкого [26]. Перфторан (ПФ) является эмульсией, содержащей до 10 об.% перфторорганических соединений: перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина, стабилизированных поверхностно-активным веществом проксанол. Препарат имеет кислородпереносящий и кислороднепереносящий механизмы действия, доказано, что в результате его приема в тканях образуются перфторофаги – фагоциты, захватившие молекулы эмульсии. Таким образом, из циркулирующего пула выводятся наиболее агрессивные лейкоциты и прерывается одно из важнейших звеньев аутоагрессии [28]. К доказанным эффектам применения препарата относятся улучшение тканевого метаболизма и газообмена, улучшение реологических свойств крови. Малый размер частиц ПФ (0,07 нм) обеспечивает доставку кислорода к клеткам ишемизированных тканей через резко суженные микрососуды в условиях нарушенного кровотока. Способность эмульсии ПФ к газообмену определяется прежде всего значительной скоростью процессов оксигенации и дезоксигенации, площадью суммарной поверхности частиц эмульсии, намного превышающей поверхность эритроцитов в равном объеме крови. Кроме того, доказан эффект облегчения проникновения кислорода из эритроцитов в ткани, защитное действие на мембрану эритроцитов от процессов перекисного окисления липидов. Вместе с тем, сам ПФ обладает биохимической инертностью, не метаболизируется и не нарушает клеточный метаболизм.

Клиника имеет опыт применения ПФ в лечении больных с КИНК с 1999 года.

Клинические и лабораторные методы. В начале и по окончании курса лечения производилась оценка интенсивности болевого синдрома, основанная на десятибалльной визуально-аналоговой шкале [29, 30 с самостоятельной оценкой больным интенсивности боли в баллах от 0 (отсутствие боли) до 10 (непереносимая боль). Наличие и размеры язвенного дефекта оценивались визуально и путем определения площади язвенной поверхности. При наличии некроза одного или нескольких пальцев стопы в первые несколько суток госпитализации выполнялась щадящая ограниченная некрэктомия в пределах визуально неизмененных тканей. На основании классификации Fontain-Покровского перед и по окончании курса лечения оценивалась степень ишемии конечности.

Для оценки наличия и выраженности синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) – systemic inflammatory response syndrome (SIRS) – регистрировались стандартные критерии системного воспаления (Bone R.S., 1996), такие как гипертермия, тахипноэ, тахикардия, лейкоцитоз.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) применялась для оценки периферического кровотока и регистрации его количественных показателей. Посредством локации задней большеберцовой артерии – ЗББА – определяли систолическую линейную скорость (V_s), среднюю скорость кровотока (V_m), пульсационный индекс (PI); рассчитывали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Лабораторное исследование образцов венозной крови у больных до и после проведения курса лечения производили с целью определения количества лейкоцитов периферической крови и наличия лейкоцитарного сдвига, концентрации лактата, фибриногена сыворотки крови, качественного определения С-реактивного белка (СРБ), как маркеров ССВР [31, 32]. Кроме того, 16 пациентам, поровну для основной и контрольной групп, дополнительно проводили иммунологическое обследование, представлявшее собой изучение динамики провоспалительных: интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухолей (TNF), γ -интерферон (IFN γ) – и противовоспалительных: интерлейкин-10 (IL-10) – цитокинов сыворотки крови.

Наблюдение за пациентами после окончания курса лечения проводили в сроки от 6 до 12 мес.

Анализ данных. Информация о пациентах и результаты всех исследований заносили в оригинальную базу данных, созданную в среде Microsoft Access. Дальнейший анализ проводили с использованием прикладных пакетов SPSS 12.0 и Statistica 6.0 for Windows. Оценка типа распределения признака в группах оценивалась при помощи теста Колмогорова, значимость различий результатов в основной и контрольной группах – на основании t-критерия Стьюдента и парного t-теста (для параметрических показателей) и на основании U-теста Манна-Уитни, теста Мозеса, теста Колмогорова-Смирнова, W-теста Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с применением коэффициентов Пирсона и Кендалла. Анализ выживаемости был основан на построении графической модели функции выживания по методу Каплана-Мейера. Статистический уровень значимости принят как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения данного исследования запланированный курс инфузии перфторана все пациенты, вошедшие в основную группу, получили в полном объеме. Препарат характеризовался хорошей переносимостью, значимых осложнений в ходе лечения мы не наблюдали. Тем не менее, данное обстоятельство было, на наш взгляд, обусловлено, в первую очередь, строгим соблюдением условий хранения и подготовки перфторана: размораживание при комнатной температуре, введение препарата непосредственно после размораживания и согревания до температуры 20-25°C. Из побочных эффектов, наблюдавшихся у ограниченного числа пациентов, следует отметить кратковременное появление чувства жара и сердцебиения, возникающее в начале первой инфузии. Данное проявление с успехом купировалось кратковременным прекращением введения препарата и не наблюдалось в дальнейшем. Следует отметить, что проведение биологической пробы [16], рекомендуемое производителем, эффективно позволяет предотвращать данный побочный эффект.

Сравнение результатов проведенного лечения в основной и контрольной группе выявило снижение интенсивности болевого синдрома (рис. 1) в обеих группах. Однако в основной группе наблюдалась достоверно ($p < 0,01$, $z = -5,52$) более существенная динамика: у 93% пациентов, против 65% в контрольной группе, отмечено снижение болей, у 16% из них боли купировались полностью. При этом в основной группе пациентов снижение болевого синдрома, уменьшение дозы анальгетиков, увеличение длительности ночного сна отмечались уже после первой инфузии перфторана. Динамика болевого синдрома находилась в соответствии с регрессом трофических нарушений (рис. 2).

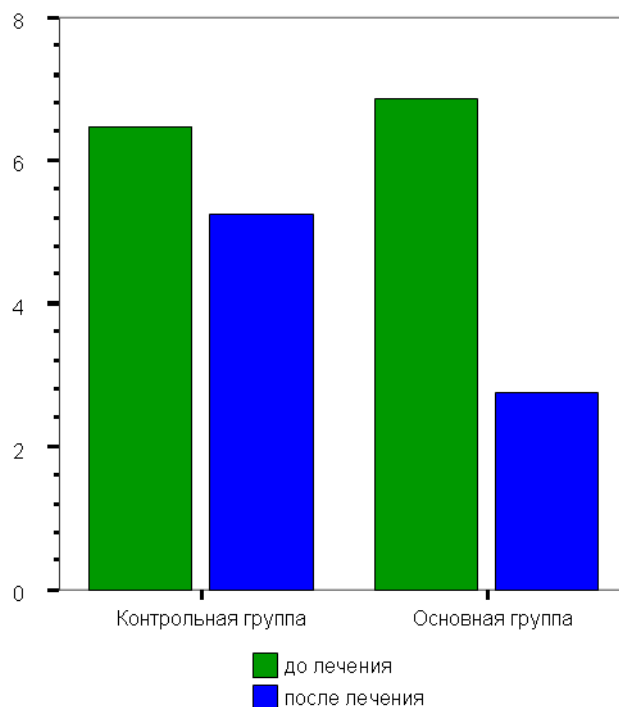


Рисунок 1.

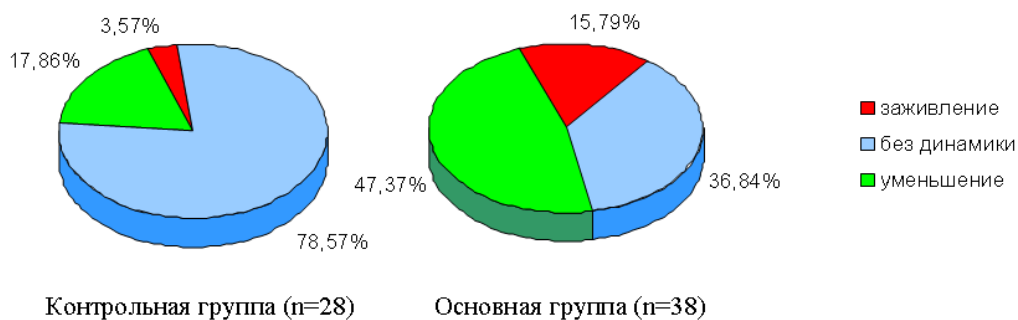


Рисунок 2.

Наличие ССВР, характеризующееся наличием двух и более критериев, до начала лечения было выявлено у 42,4% пациентов. Конечные результаты выявили наличие разницы ($p < 0,001$, $z = -3.895$), проявляющейся в регрессе системной воспалительной реакции у пациентов в основной группе и практически отсутствие динамики в контрольной (таб. 2). При этом, по лабораторным данным, в основной группе пациентов наблюдалось статистически значимое ($p < 0,005$) по сравнению с контрольной группой снижение уровня лейкоцитов ($(2,96 \pm 0,31) \cdot 10^{12}/л$), фибриногена ($1,50 \pm 0,15$ г/л), лактата ($1,04 \pm 0,09$ ммоль/л), снижение титра СРБ на 1 и более ед. Следует отметить, что значимым необходимо признать не сам факт снижения показателей, а регресс

значений, изначально превышающих нормальные, до физиологического уровня. Таким образом, следует, что введение в схему терапии перфторана, способствует редукции явлений системного воспаления как на уровне клинических проявлений, так и на уровне сывороточных медиаторов.

Таблица 2.

Показатель	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=40)	Достоверность (p)
Лейкоциты			
до	10,77±3,90	9,85±3,65	0,151 ^b
после	7,81±2,30	8,50±2,80	0,005 (St) ^d
Лейкоцитарный сдвиг			
до	0 (0-2)	0 (0-2)	0,433 ^a
после	0 (0-1)	0 (0-2)	0,001 (M) ^d
Фибриноген			
до	5,17±1,83	4,27±1,46	0,260 ^c
после	3,67±1,19	4,36±1,45	0,001 (St) ^d
СРБ			
до	2 (0-4)	2 (0-4)	0,859 ^a
после	0 (0-3)	2 (0-4)	0,001 (M-U) ^d
Лактат			
до	3,12±1,15	3,21±1,40	0,771 ^b
после	2,08±0,83	3,21±0,91	0,001 (St) ^d

^a – гомогенность выборки по признаку на основании U-теста Mann-Whitney

^b – гомогенность выборки по признаку на основании t-теста Стьюдента

^c – гомогенность выборки по признаку на основании теста Колмогорова-Смирнова

^d – достоверность изменений признака по сравнению с контрольной группой

(в скобках указан примененный тест: M – тест Moses'a, St – тест Стьюдента, M-U – тест Mann-Whitney)

Изучение результатов иммунологических исследований, проведенных на ограниченной выборке пациентов обеих групп, выявило не вполне однозначные изменения. В первую очередь, следует отметить отсутствие значимых ($p > 0,05$) изменений уровня цитокинов в контрольной группе. Вместе с тем, в основной группе пациентов наблюдалось нарастание уровня как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов (рис. 3), преимущественно за счет индуцирующих тестов. Подобная симметричность активации сывороточных агентов противоположно направленного действия, казалось бы, не согласуется с регрессом системного воспалительного ответа, выявляемым как клинически, так и лабораторно. Тем не менее, следует предполагать, что данный факт может быть объяснен скорее не как активация провоспалительного звена на фоне тарпии, а связан с эффектом "вымывания" воспалительных медиаторов из зоны ишемии на фоне прироста регионарной перфузии.

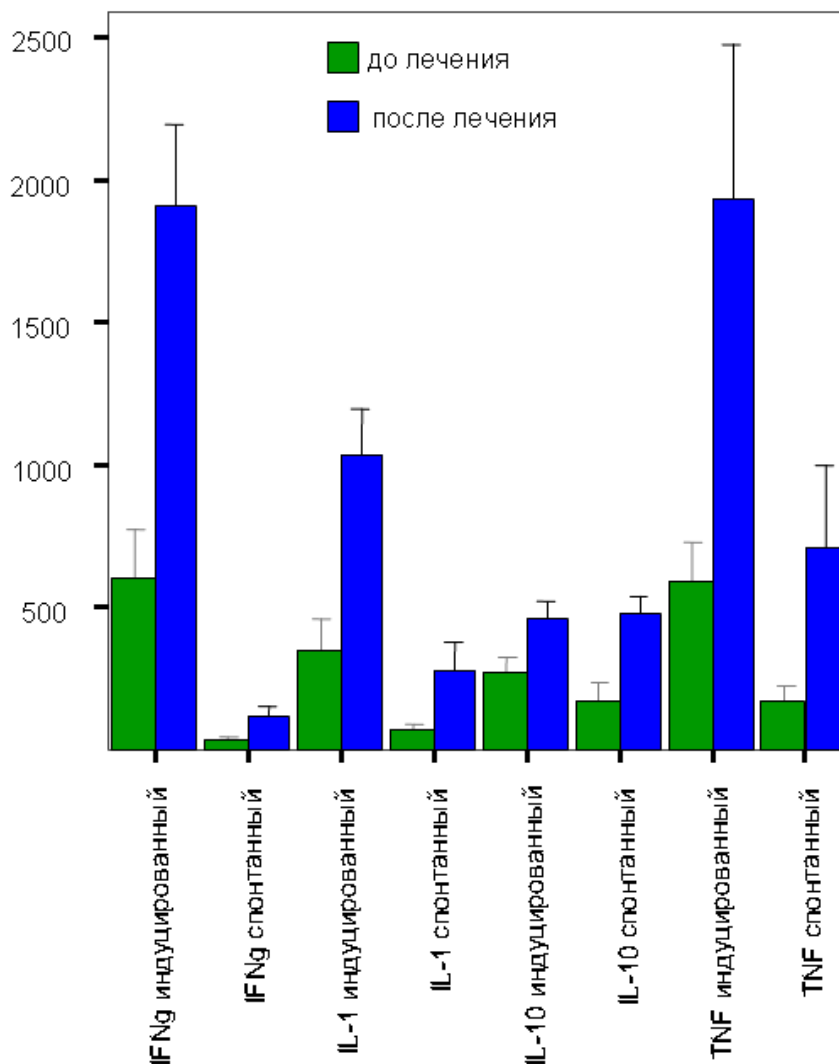


Рисунок 3.

Изучение результатов УЗДГ у больных основной и контрольной группы выявило прирост показателей регионарной перфузии (таб. 3). Однако в контрольной группе данные изменения для показателей Vs и ЛПИ оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$), тогда как в основной группе уровень статистической значимости располагался в зоне высокой достоверности. Сравнение результатов между группами также выявило значимое отличие в сторону увеличения кровоснабжения дистальных отделов конечности у пациентов, получавших перфторан. Данные результаты согласуются с динамикой болевого синдрома и язвенных поражений.

Показатель	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=40)	Достоверность (p)
Vs			
до	8 (0-42)	8,5 (0-36)	0,569 ^a
после	15 (0-73)	10 (0-42)	
динамика	7 (-9-40)	0,5 (-8-21)	0,001 (<i>W</i>) ^c
Vm			
до	4,67 (0,00-24,33)	5,67 (0,00-22,00)	0,646 ^b
после	8,67 (0,00-51,67)	7,00 (0,00-24,67)	
динамика	3,66 (-19,33-47)	1,33 (-2,33-7,00)	0,004 (<i>K-S</i>) ^c
PI			
до	0,55 (0,00-3,47) ^b	0,72 (0,00-1,71)	0,222 ^a
после	0,98 (0,00-4,32)	0,75 (0,00-1,71)	
динамика	0,47 (-1,43-3,77)	0,00 (-1,08-1,20)	0,004 (<i>W</i>) ^c
ЛПИ			
до	0,26 (0,00-0,56) ^b	0,32 (0,00-0,49)	0,538 ^b
после	0,41 (0,00-1,08)	0,35 (0,00-0,70)	
динамика	0,15 (0,05-0,55)	0,05 (-0,03-0,30)	0,001 (<i>St</i>) ^c

^a – гомогенность выборки по признаку на основании U-теста Mann-Whitney

^b – гомогенность выборки по признаку на основании t-теста Стьюдента

^c – достоверность изменений признака по сравнению с контрольной группой
(в скобках указан примененный тест: W – тест Wilcoxon, St – тест Стьюдента,
K-S – тест Колмогорова-Смирнова)

На основании клинических наблюдений за пациентами в течение периода нахождения больного в стационаре, а далее – путем диспансерного наблюдения за пациентами и телефонных опросов, была произведена оценка показателя выживаемости конечности после лечения в сроки до 1 года. Под выживаемостью в данном случае мы понимали сохранение конечности в течение определенного периода времени после проведения курса лечения, так что факт ампутации конечности рассматривается как завершенное наблюдение, сохранение конечности или смерть больного как цензурированное наблюдение. Кривая выживаемости (рис. 4) демонстрирует, что в период до 1 года в основной группе кумулятивная доля больных, которым не потребовалось ампутации составляет более 50%, тогда как в контрольной группе уже к десятому месяцу более 80% пациентов перенесли "высокие" ампутации. Учитывая, что, по данным современной литературы, до 71% больных погибают после подобных операций, данный факт свидетельствует о целесообразности применения перфторана в составе схемы консервативной терапии, так как увеличение сроков жизнеспособности конечности не только снижает показатель инвалидизации, но и косвенно снижает смертность в данной группе больных.

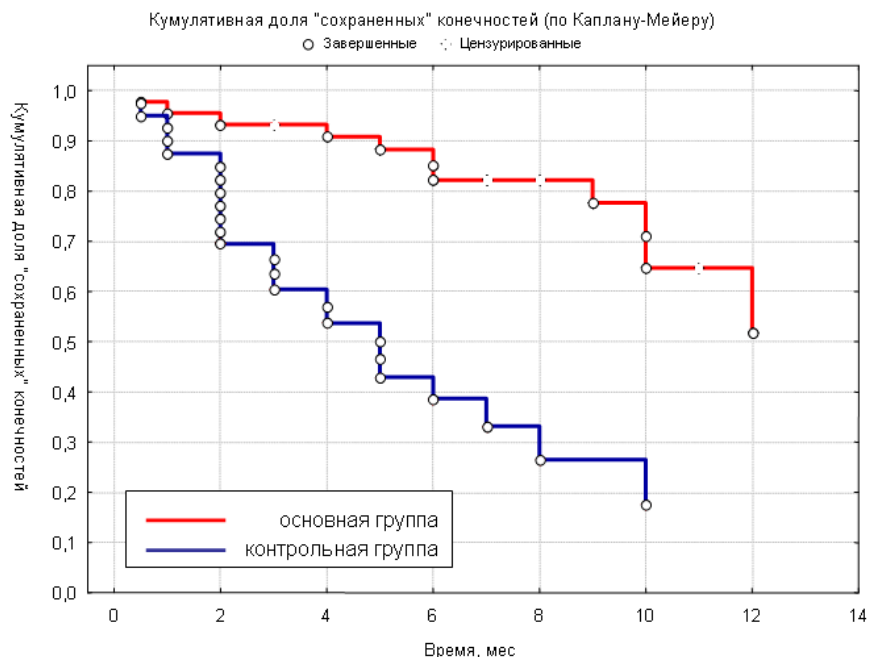


Рисунок 4.

Итогом работы явилось проведение регрессионного анализа, задачей которого было выяснение наиболее значимых факторов, влияющих на динамику состояния и сохранение конечности, и, как следствие этого, построение регрессионного уравнения, описывающего перспективность проведения консервативной терапии и определяющего выбор оптимальной схемы последней. На основании анализа выявлено, что наиболее прогностически значимыми факторами явились следующие:

- наличие язвенного дефекта (X_1);
- степень выраженности ССВР, где числовой показатель равен сумме критериев ССВР (X_2);
- лодыжечно-плечевой индекс (X_3).

Таким образом, итоговое уравнение регрессии имеет следующий вид (значимость коэффициентов регрессии $p < 0,05$):

$$z = -1,40 + 1,79 \cdot X_1 - 0,30 \cdot X_2 - 4,93 \cdot X_3 - 4,12 \cdot X_4,$$

где X_4 – коэффициент, равный 1 при включении в схему перфторана или равный 0 при применении стандартного протокола консервативной терапии.

Значения итогового показателя z могут располагаться по обе стороны от нуля, при этом отрицательные значения соответствуют большей вероятности сохранения конечности, положительные – высокой вероятностью ампутации в ближайшие сроки от госпитализации. Таким образом, вычисление итогового показателя z позволяет спрогнозировать целесообразность проведения курса консервативной терапии и включения в схему перфторана.

ВЫВОДЫ.

1. Применение перфторана в составе комплексной консервативной терапии критической ишемии нижних конечностей позволяет добиться уменьшения болевого синдрома и способствует регрессу трофических изменений.

2. Противовоспалительное действие перфторана выражается в снижении проявлений системной воспалительной реакции у пациентов с КИНК как на уровне клинических признаков, так и на уровне сывороточных медиаторов.
3. Улучшение перфузии дистальных отделов конечностей на фоне применения препарата согласуется с увеличением выживаемости конечности, что, в свою очередь, способствует увеличению продолжительности жизни больных с окклюзирующими заболеваниями нижних конечностей.
4. Безопасность и эффективность перфторана позволяют рекомендовать его для применения в комплексе консервативной терапии критической ишемии у пациентов с нереконструктабельными поражениями артерий нижних конечностей и тяжелой сопутствующей патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. – М.: Медицина, 1997. – 160 с.
2. Чупин А.В. Артериальные трофические язвы нижних конечностей // Хирургия. – 2002. – Т.2, №6. – С. 35–41.
3. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В., Тарковский А.А. Критическая ишемия нижних конечностей: определение понятия и гемодинамическая характеристика // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1996. – №3. – С. 84–90.
4. Покровский А. В. Зотиков А.Е. Перспективы и действительность в лечении атеросклеротических поражений аорты. – М.: Медицина, 1996. – 192 с.
5. TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease // J. Vasc. Surg. – 2000. – 31(1). – P. 1–296.
6. The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. Critical limb ischaemia: management and outcome. Report of a national survey // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 1995. – N10. – P. 108–113.
7. European Working Group on Critical Leg Ischemia. Second European consensus document on chronic critical leg ischemia // Circ. – 1991. – 84(IV). – P. 1–26.
8. Дуданов И.П., Калугин М.Ю., Сидоров В.Н., Мьякряйнен Г.Б. Технические факторы в определении успеха дистального шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1997. – N2. – С. 131–132.
9. von Ristow A. Isquemia critica cronica // J. Vasc. Br. – 2002. – Vol. 1 (3). – P. 171–172.
10. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. – М.: Медицина, 1979. – 327 с.
11. Santilli J.D., Santilli S.M. Chronic Critical Limb Ischemia: Diagnosis, Treatment and Prognosis // Amer. Fam. Physic. – 1999. – V. 59(7). – P. 236–251.
12. Dormandy J., Heeck L., Vig S. Intermittent claudication: a condition with underrated risks // Semin. Vasc. Surg. – 1999. – Vol.11, N3. – P. 97–110.
13. Пулин А.Г., Неваши Е.Е., Лутовинова Н.В. и др. Комплексная диагностика состояния артериальной системы нижней конечности при дистальном поражении // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – N3 (прилож.). – С. 133–134.
14. Консервативная терапия больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / Под ред. В.С. Савельева. – М., 2002. – 9 с.
15. Кобза І.І., Жук Р.А., Надал В.А. Можливості консервативного лікування хворих з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок // Шпитальна хірургія. – 2001. – N1. – С. 91–93.
16. Барышев Б.А. Перфторан. Кровезаменитель с газотранспортной функцией. – СПб, 2001. – 25 с.

17. *Spahn D.R., Pasch T.* Physiological properties of blood substitutes // *News Phys. Sc.* – 2001. – Vol. 16, N1. – P. 38–41.
18. *Перфторан в интенсивной терапии критических состояний* / Под ред. Л.В.Усенко, Е.Н.Клигуненко. – Днепропетровск, 1999. – 56 с.
19. *Мойсюк Я.Г., Багненко С.Ф., Резник О.Н.* Способ противоишемической защиты почек у асистолических органных доноров с применением оксигенированного перфторана «in situ» // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2003. – N1. – С. 20–23.
20. *Клігуненко О.М., Біжко І.П., Слинченков В.В.* та ін. Вплив перфторану на деякі показники гомеостазу у гострому періоді опілкової хвороби // *Шпитальна хірургія.* – 2001. – N1. – С. 82–85.
21. *Symons J.D., Sun X., Flaim S.F., del Balzo U.* Perflubron emulsion improves tolerance to low-flow ischemia in isolated rabbit hearts // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – 34(1). – P. 108–115.
22. *Haufe D., Luther T., Kotzsch M.* et al. Perfluorocarbon attenuates response of concanavalin A-stimulated mononuclear blood cells without altering ligand-receptor interaction // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – 287. – P. 210–216.
23. *Woods C.M., Neslund G., Kornbrust E., Flaim S.F.* Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells in vitro // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2000. – 278. – P. 1008–1017.
24. *Kovelenov A.Y., Mikhal'tsov A.N., Malkov A.N.* Perftoran as a means modulating the functional activity of liver macrophages // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2002. – 134(6). – P. 551–553.
25. *Dormandy JA, Stock G.* Critical Leg Ischaemia. Its Pathophysiology and Management. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – 125 S.
26. *Перфторорганические соединения в биологии и медицине* / Под ред. Г.Р. Иваницкого, В.В.Мороз, С.Ю.Пушкина, Р.Я.Сенина. – Пущино, 1999. – 285 с.
27. *Wong C. A., Scavone B.M., Peacetan A.M.* et al. The Risk of Cesarean Delivery with Neuraxial Analgesia Given Early versus Late in Labor // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N17. – P. 655–665.
28. *Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черниенко Л.Ю.* Послеоперационная анальгезия // *РМЖ.* – 2003. – Т.11, N12. – С. 12–18.
29. *Gosselin R.C., Roach D.M., King J.H.* et al. Protein C levels in critically ill ICU patients: differences seen between patients with and without sepsis// *J. of Thromb. Haemostasis.* – 2003. – 1(1). – P. 27–34.
30. *Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W.* et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease // *Circ.* – 2003. – 28(1). – P. 499–511.