

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

*На правах рукописи*  
УДК: 676.372-008. 64;617- 002  
616.147. 3-005.4:616.36-008

**МАМАДЖАНОВ Бахтиёр Абидович**

**Коррекция расстройств печени у больных  
с диабетическими гнойно-некротическими  
поражениями нижних конечностей.**

14.00.37 – Анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук.

Научный руководитель;  
д.м.н. профессор В.Е Аваков

Ташкент - 2006

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Печень при сахарном диабете. ....	24
1.2. Печень при гнойно-некротических процессах.....	27
1.3. Функция печени при синдроме эндогенной интоксикации.....	29
1.4. Лекарственные поражения печени.....	37
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Характеристика клинического материала.....	44
2.2. Общая характеристика методов исследования	49
Глава 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ГНПНК.....	62
Глава 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОЙ ГЕПАТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ГНПНК ОСНОВНОЙ ГРУПП.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- альбумино-глобулиновый коэффициент
АД	- артериальное давление
АДД	- артериальное давление диастолическое
АДС	- артериальное давление систолическое
АЛТ	- аланин трансаминаза
АСТ	- аспартат трансаминаза
ВЭБ	- водно-электролитный баланс
ГНПС	- гнойно-некротическое поражение стопы
ГНПНК	- гнойно-некротические поражения нижних конечностей
ДВАКТ	- длительная внутриартериальная катетерная терапия
ДГНК	- диабетическая гангрена нижней конечности
ДС	- диабетическая стопа
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИТТ	- инфузионно-трансфузионная терапия.
КИТ	- коэффициент интегральной тоничности
КЩС	- кислотно-щелочное состояние
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
МОК	- минутный объем кровообращения
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОПН	- острая печеночная недостаточность
ОППН	- острая печеночно-почечная недостаточность
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ОЦП	- объем циркулирующей плазмы
ОЦЭ	- объем циркулирующих эритроцитов
ПТИ	- протромбиновый индекс
ПЭ	- печеночная энцефалопатия
РГГ	- реогепатография
РДИ	- реографический диастолический индекс

РСИ	- реографический систолический индекс
РФП	- радиофармпрепарат
САД	- среднее артериальное давление
СД	- сахарный диабет
СДС	- синдром «диабетическая стопа»
СИ	- сердечный индекс
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов.
СЭИ	- синдром эндогенной интоксикации
ТЛ	- тест линии
ТСЧ	- тест связи чисел
УИ	- ударный индекс
УО	- ударный объем
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЦВД	- центральное венозное давление
ЦГ	- центральная гемодинамика
ЦНС	- центральная нервная система

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Сахарный диабет – является одной из серьезных медико-биологических проблем здравоохранения практически всех стран мира и, без преувеличения, занимает одну из драматических страниц мировой медицины [10, 69]. Он характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах мира насчитывается 150 млн. больных сахарным диабетом и примерно такое же число больных, у которых диабет не выявлен. Эта проблема усугубляется еще и тем, что в последнее время отмечена тенденция к росту заболеваемости диабетом [37, 80, 156]. По оценкам экспертов, число больных сахарным диабетом на планете к 2010 г. увеличится до 221 млн. человек [6, 88]. Кроме того, для наиболее распространенной формы заболевания – инсулиннезависимого (тип 2) сахарного диабета, характерны запоздалая диагностика и недовыявление заболевания в общей популяции, приводящие к значительно заниженной оценке его распространенности [29, 111].

К наиболее тяжелым поздним осложнениям сахарного диабета относятся поражения нижних конечностей. [5, 76]. Ежегодно число подобных больных увеличивается на 5 – 7%, а каждые 12 – 15 лет – удваивается [7, 8, 9, 123]. Состояние гипергликемии является условием развития так называемых поздних осложнений сахарного диабета (преимущественно сосудистых - диабетических ангиопатий). Эти хронические осложнения диабета являются главной причиной высокой инвалидизации и смертности больных. По данным различных авторов летальность при сочетании СД с такими осложнениями его, как гнойно-некротическими поражениями мягких тканей и гангреной нижних конечностей достигает от 20 до 70%, представляя, тем самым, не только серьезную медико-социальную, но и экономическую проблему [12, 13, 135, 155, 163, 178]. Ключевым фактором в профилактике

поздних осложнений является оптимальная компенсация метаболических нарушений и, прежде всего нормализация гликемии [4, 181].

Сент–Винсентская Декларация (1989) определила глобальную концепцию лечения и профилактики поздних осложнений, предложив национальным системам здравоохранения создать специализированную высококачественную помощь больным с осложненным диабетом.

Среди этих осложнений синдром диабетической стопы (ДС) является хирургической проблемой [88]. Данный синдром представляет собой сложный комплекс анатома – функциональных изменений стопы, который встречается в различной форме у 30 – 80% больных сахарным диабетом. Ампутации нижних конечностей у данной группы больных, обусловленные развитием гнойно-некротических процессов в 15 раз чаще, чем в популяции в целом [53]. Приходится констатировать, что тенденция к увеличению числа больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей сохраняется, причем возрастает удельный вес тяжелых форм патологии [55, 200]. Это сопровождается выраженной эндогенной интоксикацией, что отягощает течение местного воспалительного процесса, способствует его генерализации [105].

Значительное накопление в крови и тканях токсичных веществ, приводит к частичной или полной блокаде функций органов и систем жизнеобеспечения, нарушению основных звеньев гомеостаза, что в свою очередь усиливает эндогенную интоксикацию [77, 84]. Наиболее серьезно при этом поражение паренхиматозных органов и, в первую очередь, печени, которая обеспечивает активную дезинтоксикацию организма и поддерживает гомеостаз. Эндотоксикоз приводит к повышенной функциональной нагрузке на печень, почки, детоксикационная способность которых страдает из-за нарушения энергетических процессов и кровообращения [2]. Следствием этого несоответствия является частое развитие острой печеночной и почечной недостаточности, способствующей дальнейшему прогрессированию интоксикации [14, 15].

Эндогенные токсины, являясь следствием нарушения обменных процессов в клетке или продуктами ее деструкции, сами способны оказывать повреждающее действие, как на клеточные структуры печени, так и на его метаболизм.

Однако исследования состояния печени у больных с сахарным диабетом, осложненным гнойно-воспалительными процессами, немногочисленны и основываются на малоинформативных показателях [22]. Используемые авторами биохимические и ферментативные тесты, весьма не специфичны и позволяют лишь косвенно судить о состоянии печени. Только в единичных работах [44] отражена зависимость степени поражения печени от выраженности эндогенной интоксикации. Все это затрудняет интерпретацию получаемых результатов, не позволяет сопоставить данные показателей эндотоксикоза с тяжестью течения основного заболевания

Исходя из указанного, можно полагать, что мониторинг функционального состояния печени у больных с гнойно-воспалительными осложнениями сахарного диабета (в частности, «синдромом диабетической стопы») позволит оперативно выявлять степень и характер нарушения печеночных функций и своевременно осуществлять целенаправленную коррекцию этих нарушений в комплексной терапии основного заболевания, положительно сказываясь на общих результатах лечения.

**В связи с этим, целью настоящего исследования явилось:** оптимизировать исходы терапии больных СД, осложненного гнойно-некротическим поражением нижних конечностей (ГНПНК), путем мониторинга, своевременного выявления характера нарушения функции печени и целенаправленной коррекции их в комплексной терапии указанного патологического состояния.

Для достижения этой цели нами **были определены следующие задачи.**

1. Определить частоту и степень поражения печени у больных сахарным диабетом, осложненным ГНПНК.

2. Выявить факторы, приводящие к нарушению функционального состояния печени, печеночной энцефалопатии у больных с диабетическими ГНПНК.

3. Проанализировать результаты мониторинга за функциональным состоянием печени у больных с диабетическими ГНПНК в процессе различных вариантов лечения указанной патологии.

4. Определить роль и место гепатопротекторов и средств, препятствующих развитию септического каскада, в комплексной терапии больных с диабетическими ГНПНК.

#### **Научная новизна.**

- Впервые произведена попытка оптимизировать результаты терапии диабетического ГНПНК посредством протекции и улучшения функционального состояния печени.

- Впервые осуществлен мониторинг функционального состояния печени у больных, страдающих ГНПНК.

- Показаны степень и выраженность поражения поглотительно – выделительной, пигментной, белок - и мочевиносинтезирующей функции печени у больных с СД, осложненном ГНПНК, и прямая их зависимость от длительности и распространенности гнойно-некротического процесса.

- Показаны частота и тяжесть ПЭ у больных с СД, осложненным ГНПНК, и степень её обратимости при осуществлении гепатопротекторной терапии.

- Показана положительная роль гепатопротектора (L – орнитин – L - аспарат) и препаратов, купирующих септический каскад, в комплексной терапии синдрома ДС, осложненного ГНПНК.

#### **Практическая значимость результатов исследования.**

1. Поражение печени у больных СД, осложнённом ГНПНК, обусловлено воздействием самого СД, гнойно-некротического процесса с СЭИ и проводимой лекарственной терапией.



2. Частота и тяжесть поражения печени при ГНПНК у больных с СД находятся в прямой зависимости от сроков ГНПНК, показателей эндотоксемии и аммиака в крови.

3. Несмотря на высокие значения сывороточных трансаминаз в крови у подобных больных, свидетельствующих о некробиотических процессах в печени, показана потенциальная обратимость функциональной способности печени при использовании в комплексной терапии гепатопротекторов и средств купирующих септический каскад.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. При сахарном диабете с ГНПНК практически в 100 % отмечено различной степени поражение печени, что усугубляет течение основного заболевания и СЭИ, приводя к ухудшению общих результатов лечения.

2. При сахарном диабете с ГНПНК довольно частым осложнением (72,2%) является различной выраженности ПЭ, в 41% требующая коррекции, направленной на улучшение синтеза мочевины, снижение синтеза и усиление экскреции аммиака из организма.

3. Частота и тяжесть поражения печени у больных СД, степень выраженности печеночной энцефалопатии у них прямо коррелируют со сроками ГНПНК.

4. Мониторинг состояния печеночного кровотока, пигментной, белок, мочевиносинтезирующей и поглотительно – выделительной функции печени у больных с СД, осложненным ГНПНК, позволяет своевременно распознавать и корректировать нарушения указанных функции.

5. Включение в схему терапии гепатопротекторов и препаратов, купирующих септический каскад, позволит оптимизировать лечение больных с диабетическим ГНПНК.

#### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Результаты использования гепатопротекторов, в частности, Гепат – Мерц (L – орнитин – L - аспарат), расчета его индивидуальной дозировки внедрены в практику отделения хирургической реанимации № 1, 2,

Ташкентской Медицинской Академии и в Республиканского центра гнойной хирургии МЗРУз

**Объем и структура диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 133 страницах компьютерного набора Times New Roman шрифт 14. Состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 29 таблицами, 6 диаграммами и 4 рисунками. Указатель литературы включает 200 источников из них 108 работ ближнего и 92 работы дальнего зарубежья.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Сахарный диабет** распространен во всех странах мира. В промышленно развитых странах Америки и Европы распространенность сахарного диабета составляет 5 – 6%, имея тенденцию к дальнейшему повышению, особенно в возрастных группах старше 40 лет [39, 69]. В Российской Федерации по обращаемости в течение последних лет регистрируются свыше 2 млн. больных диабетом. Проведенные там эпидемиологические исследования (Москва, Санкт - Петербург) позволяют считать, что истинное количество больных сахарным диабетом в России достигает 6 – 8 млн. человек [37].

В принятой в 1996 г. федеральной целевой программе «Сахарный Диабет» продемонстрирована исключительная актуальность проведения научно - организационных, диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение распространенности сахарного диабета, оптимизацию результатов лечения в плане уменьшения инвалидизации и летальности от этой патологии.

Не менее важной проблемой является сахарный диабет и в Республике Узбекистан. [53, 55]. Эпидемиологические исследования, проводимые в Узбекистане, всегда были малочисленными и малоинформативны, однако и они свидетельствовали о постоянном росте заболеваемости СД.

Только с обретением независимости в Республике появилась возможность с помощью специалистов ВОЗ заняться углубленным изучением СД. Это позволило получать реальную картину распространенности СД в Узбекистане, сочетание его с другими заболеваниями и сделать некоторые прогнозы на будущее [53, 55].

Хотя эпидемиологические исследования проводились в различных регионах Узбекистана, а именно в Ферганской, Самаркандской, Хорезмской областях и городе Ташкенте, нельзя сказать, что проблема СД в Республике окончательно изучена. Однако полученные данные весьма интересны, как с научной, так и с практической точки зрения, и подлежат дальнейшему

изучению и осмыслению. Исследования, проведенные группой специалистов с использованием стандартных методов обследования, рекомендованных ВОЗ, показали, что суммарная непереносимость глюкозы у обследованных лиц обоего пола составила 14%. Распространенность нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) с возрастом увеличивается и достигает пика - 28% (диабет – 12%, НТГ – 16%) у лиц 65-74 лет. Эти результаты свидетельствуют о том, что НТГ полусельской центрально-азиатской местности имеет сравнимую с европейскими популяциями распространенность. Учитывая социально-экономические изменения, происходящие в Узбекистане, был сделан следующий вывод: СД имеет постоянную тенденцию к росту и превращается в одну из основных проблем здравоохранения Республики. Некоторые основополагающие выводы исследований этих специалистов будут рассмотрены в соответствующих главах настоящей работы. Таким образом, появилась реальная возможность сопоставить данные, полученные в Узбекистане с таковыми европейских стран. Это касается и соотношения больных на 100 тыс. населения, наличия сопутствующих заболеваний, наиболее характерных осложнений СД. Хуже обстоит дело с информированностью населения о проявлениях и осложнениях СД. Отмечены короткий срок между первым выявлением СД и развитием гангрены нижних конечностей, низкая выживаемость больных после хирургических вмешательств [6, 62, 113, 127, 173].

Установлено, что удельный вес ампутаций нижней конечности по поводу диабетической гангрены с каждым годом увеличивается. Такая тенденция прослеживается не только в Узбекистане, но во всех странах, где проводится регулярный анализ ситуации. Одной из основных и в прогностическом отношении негативных тенденций является формирование и развитие синдрома ДС.

Риск развития ДС повышается с возрастом и длительностью течения СД. Из общего числа больных с ГНПС (гнойно-некротическое поражение стопы) на фоне СД более 60% имеют возраст от 55 до 71 года, которые, как правило,

страдают различными сопутствующими заболеваниями: у 38,5% пациентов отмечена артериальная гипертензия, у 60% - облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, у стольких же – диабетическая нефропатия, у 38% - ретинопатия, у 5,7% - нарушения мозгового кровообращения ишемического характера [4, 5, 165].

Таким образом, оценка эпидемиологической картины СД в мире и в Узбекистане свидетельствует о том, что существует четкая тенденция к увеличению среди взрослого населения количества больных СД. В Узбекистане, как и в других республиках СНГ, наметилась тенденция к сокращению периода от диагностики заболевания до развития диабетической гангрены нижних конечностей (ДГНК). Выживаемость больных после ампутаций нижней конечности не имеет тенденции к повышению. Поэтому необходима ранняя диагностика заболевания и профилактика его осложнений, в первую очередь ДГНК, так как это единственный путь к улучшению результатов лечения больных с ДС и СД [79, 81, 89, 90, 125, 171].

До недавнего времени в отечественной литературе термин "диабетическая стопа" не употреблялся, поэтому практические врачи не считали этот синдром самостоятельным.

"Диабетическая стопа" - понятие собирательное. Это симптомокомплекс анатомо-функциональных изменений, связанных с диабетической нейропатией, микро- или макроангиопатией, остеоартропатией, на фоне которых развиваются тяжелые гнойно-некротические процессы [33, 98, 114, 143, 151, 180].

В докладе исследовательской группы ВОЗ "Сахарный диабет" "диабетическая стопа" выделена как самостоятельное осложнение наряду с диабетическим поражением глаз, почек, нервной и сердечно-сосудистой систем. Предупреждению его развития, диагностике и лечению различных поражений нижних конечностей отведено значительное место и в Сент-Винсентской Декларации (Италия, 1989), а уменьшение на 50% числа

ампутаций, производимых у больных диабетом, является одной из главных целей, которые ею намечены [186].

Типичным и наиболее опасным для жизни осложнением сахарного диабета является поражение сосудов с развитием гнойно-некротических процессов в нижних конечностях. Осложнения синдрома диабетической стопы стоят на первом месте среди причин нетравматических ампутаций, которые производятся у 30 – 35% больных с инсулиновой недостаточностью [123]. Приблизительно в 40% наблюдений после первой ампутации на уровне бедра или голени больные теряют подвижность или могут передвигаться только в пределах квартиры. В 50 – 70% случаев развиваются гнойно-некротические изменения на стопе оставшейся конечности, что в свою очередь может явиться показанием к её ампутации [134]. Возросшее количество ампутаций конечностей, а так же значительное число осложнений диктуют необходимость поиска новых путей улучшения результатов хирургического лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы [32, 62]. Если за 90 лет смертность от диабетической комы снизилась с 47,7 до 1,2%, то от сосудистых осложнений возросла от 21,1 до 77% [63]. Следует обратить внимание на тот факт, что больные диабетом после ампутации ног хуже пользуются протезами, чем больные, потерявшие конечность в том же возрасте с нормальным углеводным обменом. После ампутации они становятся малоподвижными и нуждаются в постороннем уходе [27, 64].

Синдром «диабетическая стопа» (СДС) – это комплекс анатомо-функциональных изменений стопы у больного сахарным диабетом, связанный с диабетической невропатией, ангиопатией, остеоартропатией, на фоне которых развиваются гнойно-некротические процессы [10]. Синдром «диабетическая стопа» встречается в различной форме у 30 – 80% больных сахарным диабетом, что увеличивает риск развития гангрены нижних конечностей в 20 раз. На долю данной группы пациентов приходится 50 – 70% общего количества всех ампутаций нижних конечностей [66, 184, 198].

Это связано с тем, что остаются нерешенными вопросы этиологии и патогенеза гнойно-некротических осложнений диабетической стопы, которые во многом определяют трудности выбора лечебной тактики [24, 88]. Патогенез диабетической стопы сложен: в его основе лежит полинейропатия и ангиопатия, на фоне которых могут развиваться различные гнойно-некротические процессы. В связи с этим выделяют нейропатическую инфицированную и нейроишемическую форму синдрома «диабетическая стопа».

При нейропатической инфицированной форме определяющими являются характер и распространенность инфекционно некротического процесса, у пациентов с нейроишемической формой – степень ишемии пораженной конечности. Устранение этих причин – решающий фактор успешного лечения таких пациентов [67].

Окончательные цифры распространенности СДС не известны, так как это гетерогенное в патофизиологическом смысле осложнение [51]. Тем не менее, установлено, что у 15% больных диабетом развиваются патологические изменения в стопах или голеностопном суставе за время болезни [4]. Анализ обращаемости больных сахарным диабетом за помощью в амбулаторных условиях показал, что частота встречаемости язв в зависимости от того, к какой категории сложности относится язва, колеблется от 57 до 94% [3, 5].

Факторы риска развития СДС, по мнению ведущих специалистов, в настоящее время выглядят следующим образом: [5, 7, 10, 60]

- периферическая сенсомоторная и автономная нейропатия;
- хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей;
- деформации стоп;
- предшествующие язвы и/или ампутации;
- травма;
- неправильно подобранная обувь;
- социально–психологические факторы;

– расовая принадлежность [179, 185, 196].

Факторы, предрасполагающие к язвообразованию у больных диабетом, можно представить следующим образом [181]:

а) Факторы, снижающие сопротивляемость тканей травме:

- патология крупных сосудов: атеросклероз, мужской пол, курение;
- патология мелких сосудов;
- автономная нейропатия;

б) Факторы, увеличивающие вероятность травмы: [169]

- моторная нейропатия;
- сенсорная нейропатия;
- ограничение подвижности суставов;
- другие осложнения диабета, включая нарушение остроты зрения;
- осложнения, связанные с возрастом: шаткость походки, малоподвижность.

Изменения в магистральных сосудах и наличие инфекционного процесса в стопе/стопах встречаются не только у больных сахарным диабетом. Именно наличие периферической сенсомоторной и автономной нейропатии делает проблему патологии стоп характерной для больных диабетом [8]. Такие состояния, как пожилой возраст, недостаток питания, воздействие токсинов, наличие нео – и паранеопластических процессов нервной системы, отягощенной наследственности и ряда заболеваний, также приводят к развитию нейропатии, но наиболее частой причиной анестезии с последующим язвообразованием является сахарный диабет [12].

Диабетическая нейропатия – это симптомокомплекс, «вызванный дегенерацией периферических и автономных нервов у больных сахарным диабетом» [129, 138]. Наличие тех или иных признаков нейропатии колеблется от 7% при стаже диабета 1 год до 50% с продолжительностью заболевания > 25 лет [197]. А если к числу пациентов, имеющих явные клинические признаки диабетической нейропатии, прибавить пациентов с субклиническими формами, то частота нейропатии может достичь 90%.



Многие симптомы и признаки нейропатии значительно снижают качество жизни больных сахарным диабетом [200]. Механизмы, приводящие к снижению кровотока в нервном волокне, недостаточно ясны, но в экспериментальном диабете показано, что истощение запасов оксида азота (NO), который обладает вазодилатирующими свойствами, и дисбаланс в отношении тромбоксана к простаглицлину приводят к преимуществу вазоконстрикторов, которые потенциально влияют на сосудистый тонус и приводят к снижению эндоневрального кровотока [38, 142, 174, 191].

Одним из биохимических механизмов, играющих важную роль в развитии диабетической нейропатии и других осложнений диабета, является повышенная продукция свободных радикалов. Генез увеличенной прооксидантной активности у больных сахарным диабетом мультифакторен и недостаточно ясен. Теоретически гипергликемия приводит как к повышенной продукции свободных радикалов, так и к снижению антиоксидантных факторов [166, 192]. Общеизвестно, что в основе всех метаболических нарушений, приводящих (в данном случае) к нарушению функциональных и структурных особенностей нервных волокон, лежит длительная гипергликемия. Но, помимо гипергликемии, существенный вклад в поражение нервной ткани принадлежит гипогликемии [136, 157]. Утилизация энергии периферическим нервом, зависящая от уровня глюкозы крови, нарушается во время гипогликемии. Предполагается, что в основе нейропатии, вызванной гипогликемией, лежит эффект острого кислородного голодания [162].

Следствием сенсомоторных расстройств является потеря защитной чувствительности и формирование деформаций. По мнению многих авторов, именно диагностика потери защитной чувствительности является основным предиктором последующего развития язвы [121, 170, 188]. Пациенты с периферической нейропатией имеют в 7 раз больше «шансов» возникновения язвы, чем пациенты без нейропатии [135]. Демиелинизация дистальных моторных волокон проявляется в атрофии и слабости мелких мышц стопы,

результатом чего является нестабильность в плюснефаланговых суставах. Потеря функции мелких внутренних мышц стопы и антеролатеральной группы мышц нижних конечностей приводит к доминирующему влиянию длинных флексоров–сгибателей пальцев, подошвенных флексоров и лодыжечных экстензоров. В результате формируется классическая деформация под названием «когтевидные пальцы». Кроме того, именно благодаря нейропатии у больных сахарным диабетом без нейропатии [70, 119, 120], увеличивая, таким диабетом нетипичное распределение зон повышенного давления на стопу и само давление выше, чем у не страдающих сахарным диабетом или образом, кровотоков и приводя к образованию артерио-венозных шунтов. В результате увеличения давления на венозные капилляры возникает нейропатический отек [166].

Еще одним феноменом нарушения вегетативной регуляции сосудистого тонуса является **ортостатическая гипотония**. Генез ее многие авторы связывают с выпадением симпатического сосудосуживающего рефлекса спланхического ложа внутренних органов, мышц и кожи в результате поражения афферентных волокон вазомоторной дуги. Одной из возможных причин может являться снижение ответа плазменного ренина на принятие вертикального положения тела вследствие нарушения симпатической иннервации юкстагломерулярного аппарата, а также снижение базального и стимулированного уровня плазменного норадреналина и ангиотензина II. Предполагается возможное участие снижения чувствительности барорецепторов, а также нарушения центральной регуляции сосудистого тонуса [189].

При рассмотрении вопросов этиопатогенеза проблемы диабетической стопы указывалось на то, что ведущими факторами риска являются сенсомоторные и автономные расстройства в сочетании с микротравмой [115].

Патология крупных артерий нижних конечностей является одним из факторов риска возникновения язвенных дефектов и ведущим фактором

риска ампутаций нижних конечностей [69]. В большинстве случаев проявлениями патологии периферических сосудов у больных сахарным диабетом являются атеросклероз, и склероз средней части артериальной стенки (кальцификация меди, склероз Moenckeberg).

Кальцификация меди приводит к ригидности артериальной стенки, не являясь, как правило, непосредственной причиной ишемии конечности. Диагностируется при проведении ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей: артериальное давление в соответствующей артерии либо невозможно измерить, либо оно более чем в 1,5 раза превышает системное артериальное давление [167]

Течение атеросклероза у больных сахарным диабетом в целом не отличается от такового в общей популяции, но имеет ряд особенностей: встречается чаще, поражает людей более молодого возраста, не зависит от половой принадлежности, преобладает дистальный тип поражения [131].

Пациенты с патологией артерий нижних конечностей, в классическом варианте, предъявляют жалобы на боли в икроножных мышцах, появляющиеся при нагрузке (ходьба) и проходящие через несколько минут отдыха – так называемый **синдром перемежающейся хромоты**. В основе лежит неадекватное кровоснабжение мышц обструктивно измененными артериями нижних конечностей, в результате чего в мышечной массе накапливается молочная кислота – следствие анаэробного гликолиза в условиях аноксии [156]. Боль в покое указывает на далеко зашедшую стадию процесса и постоянную недостаточность кровоснабжения. Обычно боль локализована в стопе, усиливается ночью и носит жгучий характер. Самым доступным способом диагностики нарушения кровообращения является использование УЗ доплерографии с измерением плече–лодыжечного индекса (отношение АД на плечевой артерии к АД на тиббиальных артериях). В норме он равен 1,0. Индекс < 0,8 считается признаком наличия патологии артерий нижних конечностей [130, 165].

Социально–психологические факторы также считаются потенциальными факторами риска в развитии синдрома диабетической стопы, так как профессия, экономические и культурные факторы определяют обычно социальный статус человека, возможность получать квалифицированную медицинскую помощь и выбирать удобную обувь, что косвенно может определять более высокую частоту ампутаций и язв у людей, находящихся на низкой ступени социальной лестницы [145]. В патогенезе развития синдрома «диабетическая стопа» ведущее место занимают три основных фактора: нейропатия, ангиопатия, инфекция. Жанабаев Б.Б. с соавторами [41], Steffen E.K., Hentges D.J. [190] изучили микрофлору на поверхности и в тканях при гнойно-некротических процессах на стопе у больных диабетом. В 17% наблюдений флора на поверхности и в глубине раны была аналогичной, а у 83% больных – она отличалась.

По мнению Д.И. Кривицкого (1987) [61], в клиническом течении гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях у больных диабетом можно выделить четыре характерные особенности:

- отсутствие ярко выраженных проявлений заболевания;
- выраженная склонность к быстрому локальному прогрессированию гнойно-воспалительного процесса и некрозов;
- тяжелое состояние больных, связанное с декомпенсацией диабета и общими проявлениями хирургической инфекции;
- влияние поздних осложнений диабета на другие органы и на течение и исход хирургической инфекции.

Увеличение продолжительности жизни лиц пожилого и старческого возраста связано, прежде всего, с повышением уровня социально – экономического развития и изменением условий окружающей среды. Необходимо сознавать, что многие системы организма человека имеют очень ограниченные резервы, и поэтому необходимо тщательно следить за специфическими проявлениями болезни, ведущими к ухудшению здоровья человека.

Общеизвестно, что при старении организма происходит изменение функции эндокринной системы, в частности снижается толерантность к глюкозе, в связи, с чем риск заболеваемости сахарным диабетом с возрастом повышается. [21, 76, 97, 184].

В последние годы появились новые данные о патогенезе диабетических ангиопатий. Традиционно считалось, что пусковым моментом и основным фактором прогрессирования микроангиопатий является нарушение углеводного обмена. Однако с современных позиций в патогенезе микроангиопатий существенная роль принадлежит иммунным механизмам. Иммунопатологические проявления могут усиливаться за счет декомпенсации углеводного обмена, операционной травмы, в результате применения некоторых медикаментозных препаратов.

Развитие методов иммунодиагностики и появление новых иммуномодуляторов позволяет сегодня не только выявлять уровень дефекта в иммунной системе, но и проводить направленную иммунокоррекцию [43]. Существенными причинами развития ангиопатии и СДС являются отсутствие динамического самоконтроля, неадекватная компенсация гипергликемии, отсутствие контроля за состоянием метаболических процессов, запоздалое выявление осложнений и их факторов риска. [53]. Среди хирургических проблем диабетической стопы наиболее грозными являются нарушения кровообращения нижних конечностей с развитием критической ишемии и дальнейшим переходом в гангрену. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что при сахарном диабете в странах СНГ она встречается чаще, чем в странах Европы. [13, 140]. При этом продолжительность диабетического анамнеза к моменту появления признаков критической ишемии нижних конечностей и диабетической стопы в СНГ в 2,5 – 3 раза меньше.

Если в европейских странах, как правило, от начала заболевания до развития гангрены конечностей проходит 17 – 21 лет, то в странах СНГ этот процесс идет гораздо быстрее. [26, 51, 53, 76, 86]. Изменения в костях и

суставах при сахарном диабете наблюдаются в 98% случаев. Рентгенологически эти изменения проявляются остеопорозом, гиперостатическими и дегенеративно-дистрофическими изменениями различных отделов скелета, диабетической остеоартропатией.

Изменение костей и суставов стопы при сахарном диабете вызывается тремя основными процессами; 1) поражением костей и суставов с диабетической невропатией; 2) инфекционными артропатиями 3) костно-суставными изменениями, обусловленными эндокринно-метаболическими нарушениями, характерными для сахарного диабета [61, 116]. Дистрофические изменения чаще всего наблюдаются в костях пальцев стопы, затем - в плюсневых костях и в пяточной кости [102]. У больных сахарным диабетом развитие гнойно-некротических заболеваний связано с невропатией, так как из-за полного отсутствия чувствительности микротравмы и гнойно-некротические процессы не всегда обнаруживаются больными [30].

В комплексе патологических изменений при диабетической гангрене первичным является системное поражение микроциркуляторных путей артериовенозного бассейна, вероятно по типу диабетической микроангиопатии [96]. При исследовании больных с осложненной диабетической ангиопатией у 40% высеваются анаэробные неспорообразующие грамотрицательные микроорганизмы. Во всех случаях вместе с анаэробными микроорганизмами обнаруживали 2 – 3 вида аэробов. Выделенные аэробные и анаэробные микроорганизмы отличаются высокой резистентностью к большинству традиционно используемых антибиотиков [18]. Клиническая картина гнойно - некротических осложнений диабетической ангиопатии характеризуется атипичным течением. Особенностью заболевания является значительное отставание локальных изменений от общих проявлений.

Нередко прогрессирование гнойно-некротических изменений выражается в резком ухудшении общего состояния с незначительными

местными изменениями на конечностях [35]. Атипизм течения гнойных ран у больных сахарным диабетом в определенной степени связан с их высокой бактериальной обсемененностью, которая достоверно выше, чем у больных без диабета. [12]. Особенностью диабетической гангрены является распространение гнойно-некротического процесса по сухожилиям, связкам, апоневрозу при относительно хорошей сохранности кожного покрова.

Одним из эффективных методов лечения критической ишемии нижних конечностей, направленных на создание высоких концентраций лекарственных веществ в ишемизированных тканях является длительная внутриартериальная катетерная терапия (ДВАКТ) [33, 75]. При разработке этой методики была показана ее высокая эффективность при облитерирующем эндартериите и нейроциркуляторных ангиопатиях [54]. Менее эффективна она была при облитерирующем атеросклерозе. Малый опыт и неутешительные результаты ДВАКТ при СД создали мнение о нецелесообразности этого метода при лечении диабетической гангрены нижних конечностей. Ясность в этот вопрос внесли серии целенаправленных исследований патогенеза сахарного диабета, выявление частого сочетания ДГНК с нейропатией, остеоартропатией и инфекцией стопы [21, 87].

Результатом этих работ стал доклад Исследовательской группы ВОЗ «Сахарный диабет» (Женева 1987), где впервые «Диабетическая стопа» была выделена как самостоятельное заболевание, объединяющее нейропатию, ангиопатию, остеоартропатию и инфицирование стопы при сахарном диабете. [45]. С учетом мультифакторности патогенеза и разнообразия клинических форм поражения стопы были пересмотрены вопросы консервативного лечения СД, осложненного диабетической стопой. Естественно начались исследования, направленные на использование ДВАКТ с учетом многофакторности патогенеза [45]. В этих сообщениях просматривался позитивный эффект ДВАКТ, хотя результаты оставляли желать лучшего.

## I.1. Печень при сахарном диабете

Официально поставленные диагнозы осложнений диабета являются результатами накапливаемых нарушений обмена веществ вследствие динамической недостаточности инсулина. При этом страдают все органы и системы организма. Нарушается работа сердца (диабетическая миокардиодистрофия), печени (гепатопатия), страдает деятельность ЦНС (энцефалопатия) и т.д. [80].

Согласно данным, полученным в ходе крупномасштабного исследования, проведенного специалистами Department of Veterans Affairs и National Institutes of Health (США), сахарный диабет может стать причиной развития хронических и даже злокачественных заболеваний печени.

Результаты работы опубликованы в журнале Американской ассоциации гастроэнтерологов. В ходе исследования ученые наблюдали за состоянием здоровья двух групп пациентов, лечившихся в госпитале Veterans Affairs с 1985 по 1990 годы по поводу различных заболеваний. В первую группу вошли больные (173643 чел.), страдающие сахарным диабетом (в 99,5% - диабет второго типа), а во вторую – не имеющие этой патологии (650620 чел.), наблюдение за пациентами производилось до 2000 года. Оказалось, что среди больных сахарным диабетом распространенность хронических заболеваний и рака печени была почти в два раза выше. Причем выявленная закономерность не была связана с алкогольным повреждением печени, вирусными гепатитами и демографическими особенностями [168, 193]. Болезни печени, ассоциированные с диабетом, обычно развиваются незаметно, протекают бессимптомно и часто выявляются, когда становятся причиной тяжелого состояния пациента. Особенно высокий риск развития патологических изменений со стороны печени существует у людей, диагноз сахарного диабета которым был поставлен 10 и более лет назад [100].

О.Г. Шиленок с соавторами (2001) с 1991 по 2000 г., обследовав 1423 больных сахарным диабетом, обнаружили дистрофию гепатоцитов у всех



умерших больных сахарным диабетом, хронический гепатит – в 41,7% и цирроз печени - в 8,3% случаев.

Недостаточность инсулина ведет к глубоким нарушениям промежуточного метаболизма, что и наблюдается у больных сахарным диабетом.

Характерный симптом заболевания – повышение концентрации глюкозы в крови с 5 мМ (90 мг/дл) до 9 мМ (160 мг/дл) и выше (гипергликемия, повышенный уровень глюкозы в крови). В мышцах и жировой ткани, двух наиболее важных потребителей глюкозы, нарушаются усвоение и утилизация глюкозы. Печень также утрачивает способность использовать глюкозу крови. Одновременно повышается глюконеогенез и вместе с тем усиливается протеолиз в мышцах. Это еще более увеличивает уровень глюкозы в крови. В отсутствие инсулина снижается биосинтез белка в печени, что объясняется снижением транспорта аминокислот в мышцы (аминокислоты служат субстратом для глюконеогенеза). Инсулиновая недостаточность сопровождается отрицательным азотным балансом. Характерно для этой ситуации – отсутствие антилиполитического действия инсулина, равно как и его липогенного действия [199].

Особенно серьезные последствия имеет повышенная деградация жиров. Накапливающиеся в больших количествах жирные кислоты, частично используются в печени в синтезе липопротеинов (гиперлипидемия), остальные распадаются в ацетил – КоА. Избыточные количества ацетил – КоА, возникающие в результате неспособности цитратного цикла полностью его утилизировать, превращаются в кетоновые тела, которые накапливаются в крови (кетоз). Кетоновые тела – ацетоуксусная и 3 – гидрооксимасляная кислоты – повышают концентрации протонов и влияют на физиологическую величину рН. Если развитие кетоза не сдерживается введением инсулина и не компенсируется выдыханием  $\text{CO}_2$ , то развивается тяжелый метаболический ацидоз, диабетическая кома [159].

Таким образом, хроническая повышенная продукция глюкозы печенью является ранним звеном в патогенезе СД типа 2, приводящим, в частности, к гипергликемии натощак. Избыточный приток свободных жирных кислот (СЖК) в печень при липолизе висцерального жира стимулирует глюконеогенез за счет увеличения продукции ацетил – СоА, подавления активности гликогенсинтетазы, а также избыточного образования лактата [37, 131].

В настоящее время в гепатологии большое значение придается жировой инфильтрации печени и НАСГ (неалкогольному стеатогепатиту) – последний рассматривается в качестве одной из причин цирроза печени, а его взаимосвязь с СД считается установленной. После первого описания J. Ludwig в 1980 г. характерных признаков для его обозначения предлагался целый ряд других, среди которых был «диабетический гепатит». СД 2 типа рассматривается в качестве фактора риска НАСГ [51, 52, 141]. Сочетание СД и ожирения увеличивает степень риска развития НАСГ: жировая инфильтрация печени разной степени выраженности отмечается у 100% больных СД с выраженным ожирением, причем 50% из них имеют НАСГ [88].

Известно что, инсулинозависимый сахарный диабет, тесно связанный с ожирением, часто сопровождается развитием жирового гепатоза, т.к. лицам с избыточной массой тела свойственна пониженная чувствительность периферических рецепторов к инсулину в сочетании с высоким уровнем инсулина в крови.

К факторам, способствующим развитию жирового гепатоза, относят также: некоторые лекарства (глюкокортикоиды, тетрациклины, нестероидные противовоспалительные средства и др.), синдром избыточного бактериального роста (избыточная микробная колонизация).

Накопление жира в печеночных паренхиматозных клетках часто является реакцией печени на различные экзо – и эндогенные интоксикации (токсические воздействия) [31, 127].

С биохимических позиций накопление жира в цитоплазме гепатоцитов происходит тогда, когда скорость образования в печени триглицеридов превышает их утилизацию (липолиз триглицеридов и последующее окисление жирных кислот, включение триглицеридов в пре-В – липопротеиды и их секреция в кровяное русло). Особенно закономерно жировая инфильтрация печени возникает при хронической интоксикации, декомпенсированном сахарном диабете, ожирении, белковой недостаточности, при отравлении различными токсическими соединениями. Одним из наиболее распространенных нарушений жирового обмена с избыточным накоплением жира в печени является кетоз – повышение образования кетоновых тел в результате нарушенного метаболизма и накопления их в тканях при декомпенсированном СД 2 типа. Жир в клетках печени откладывается в результате:

- избыточного поступления в печень свободных жирных кислот.
- снижение скорости  $\beta$  – окисления свободных жирных кислот в митохондриях гепатоцитов
- избыточного образования и всасывания свободных жирных кислот в кишечнике.
- снижение синтеза липопротеинов в самой печени.
- функциональной печеночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени [122, 128, 160].

## I.2. Печень при гнойно – некротических процессах

В настоящее время хирургические заболевания, развивающиеся на фоне сахарного диабета остаются одним из наиболее актуальных вопросов современной хирургии. Ким А.Ю. с соавторами [58] отмечают, что число гнойно-воспалительных осложнений и летальность от них у больных сахарным диабетом более чем в 3 раза превышает таковые у лиц, не страдающих этим заболеванием. Сроки лечения у таких больных увеличиваются в 2 раза и более.

Инсулин – гормон, оказывающий на все виды обмена анаболическое действие, поэтому нарушение синтеза или рецепции инсулина существенно сказывается на всех морфологических, физиологических и биохимических процессах в организме больного сахарным диабетом. Одним из поздних осложнений является диабетическая нейропатия, по причине которой происходит нарушение трофики, что приводит к запущенным случаям гнойно-некротических заболеваний [62]. В комплексе патологических изменений при диабетической гангрене первичным является системное поражение микроциркуляторных путей артериовенозного бассейна, вероятно по типу диабетической микроангиопатии [55]. При сахарном диабете наблюдаются существенные изменения иммунитета, так снижение титра антител у этой категории больных свидетельствует о существенной недостаточности В - клеточного звена иммунитета. При выраженной гипергликемии хемотаксис и фагоцитарная функция лейкоцитов угнетены, не поглощаются микробные тела, погибшие клетки и ткани. Сахарный диабет также приводит к нарушению репаративных процессов, что является следствием того, что инсулин нужен для осуществления анаэробного гликолиза, необходимого для пролиферации эндотелия капилляров и фибробластов. При сахарном диабете отмечаются серьезные нарушения белкового обмена. Для синтеза глюкозы начинают использоваться аминокислоты, что приводит к распаду собственных белков тканей. Отрицательный азотистый баланс обуславливает нарушение репаративных процессов.

Начавшийся гнойный процесс также оказывает существенное влияние на состояние обмена веществ у больных сахарным диабетом. Известно, что 1 мл гноя инактивирует 10 - 15 ЕД эндогенного или экзогенно вводимого инсулина [113]. Гипертермия, возникающая при гнойно-септическом процессе, ещё больше усугубляет расстройства обмена веществ. Таким образом, сочетание сахарного диабета и хирургической инфекции образует

порочный круг, при котором инфекция отрицательно влияет на обменные процессы, повышая инсулиновую недостаточность, усиливая ацидоз.

Несомненно, что особенности течения и клинического проявления хирургической инфекции у больных сахарным диабетом зависят не только от нарушений иммунной системы, гистоморфологических изменений в печени и нарушений репаративного процесса, но и рядом свойств микроорганизмов вызывающих патологический процесс, которые у больных сахарным диабетом имеют свои особенности, что было отмечено в работах многих авторов [88, 150, 181].

К токсическим поражениям печени относится большая группа заболеваний связанных с гепатотоксическим действием различных веществ и вызывающих в той или иной степени выраженности морфологические изменения ткани печени и связанные с ними обменные нарушения [96, 99]. Доказано, что токсическое поражение печени сопровождается нарушением проницаемости мембран гепатоцитов, активацией процессов перекисного окисления липидов [46, 155].

### 1.3. Функция печени при синдроме эндогенной интоксикации.

Атипизм течения раневого процесса при сахарном диабете выражается в более частой генерализации. По данным Mulder J.D [175], гангрена нижних конечностей у больных сахарным диабетом в 2,2 раза чаще осложняется сепсисом. Приходится констатировать, что тенденция к увеличению числа больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей сохраняется, причем возрастает удельный вес тяжелых форм патологии [9, 106]. Это сопровождается выраженной эндогенной интоксикацией, что отягощает течение местного воспалительного процесса, способствует его генерализации [105]. . Значительное накопление в крови и тканях токсичных веществ, приводит к частичной или полной блокаде функций органов и систем жизнеобеспечения, нарушению основных звеньев гомеостаза, что в свою очередь усиливает эндогенную интоксикацию [77, 84]. Наиболее

серьезно при этом поражение паренхиматозных органов и в первую очередь печени, которая обеспечивает активную детоксикацию организма и поддерживает гомеостаз. Эндотоксикоз приводит к повышенной функциональной нагрузке на печень, почки, детоксикационная способность которых страдает из-за нарушения энергетических процессов и кровообращения [2]. Следствием этого несоответствия является частое развитие острой печеночной недостаточности, способствующей дальнейшему прогрессированию интоксикации. В связи с этим, в последнее время синдрому эндогенной интоксикации (СЭИ) уделяется все больше внимания в хирургической практике. В свете решения проблемы обеспечения полноценной жизни больным сахарным диабетом особое значение приобретает современная и комплексная оценка функционального состояния печени и всей гепатобилиарной системы. Именно эта система наиболее тесно, участвует в развитии патологического процесса, от функциональной надежности печени в значительной мере зависит и прогноз заболевания, и успехи терапевтических мероприятий.

По данным многих исследователей [14, 15] явления интоксикации сопровождают заболевания, связанные с повышенным распадом тканей, усиленными процессами катаболизма, недостаточностью функции печени и почек, ухудшением микроциркуляции. Независимо от этиологического фактора симптомы интоксикации имеют общие черты и клинические проявления. Практически идентичен и механизм развития этих симптомов, начиная от нарушений в первичном очаге поражений тканей вплоть до генерализации процесса и его завершения. Общность патогенеза и клинических проявлений дает возможность говорить о наличии специфического синдрома эндогенной интоксикации, который не только сопутствует многим заболеваниям и осложнениям, но и сам по себе является важным фактором в патогенезе и во многих случаях предопределяет их неблагоприятный исход.

Среди органических поражений при сахарном диабете большое внимание привлекает состояние печени, так как ее патологические изменения в значительной степени определяют не только течение заболевания, но и потребность больного в инсулине [22, 36]. Многочисленные исследования [57, 163]. показали, что у больных диабетом развивается жировая дистрофия печени. Ранняя диагностика ее функциональных нарушений является весьма важной т.к. при индивидуально подобранной терапии изменения в печени могут быть обратимыми.

Печень является полифункциональным органом с высоким уровнем метаболических процессов, играющих важнейшую роль в жизнедеятельности организма. Пожалуй, нет путей обмена, которые прямо или косвенно не контролировались бы печенью. Гуморальная регуляция систем и органов организма осуществляется с помощью биологически активных веществ, катаболизм которых происходит в основном в печени. При патологии печени интенсивность распада этих соединений может снижаться и накопление в крови гуморальных регуляторов приводит к дисбалансу обмена веществ.

Нарушение функционального состояния печени у больных с сахарным диабетом тесно связано с изменением в ней кровотока (микроциркуляции) вследствие развития диабетических микроангиопатий. У больных диабетом выявляется снижение объемного кровотока в бассейне печеночной артерии и портальной вены преимущественно в стадии декомпенсации, а после коррекции метаболических нарушений объемные колебания кровотока увеличиваются. [163, 182].

Медикаментозная интоксикация - один из важнейших факторов, повреждающих печень. Все существующие медикаменты обладают прямой и непрямой гепатотоксичностью и в детоксикации любого из них, печень, так или иначе принимает участие. Злоупотребление лекарственной терапией (полипрагмазия)- одна из причин учащения случаев печеночной недостаточности, в современной медицинской практике.

Эндогенные токсины, являясь следствием нарушения обменных процессов в клетке или продуктами ее деструкции, сами способны оказывать повреждающее действие, как на клеточные структуры печени, так и на его метаболизм. Это влияние распространяется и на клетки, отдаленные от области первичного выделения токсических веществ. Дистанционность действия – одна из характерных особенностей патогенеза эндогенной интоксикации. Механизмы генерализации синдрома эндогенной интоксикации после появления первичных и вторичных токсинов тесно связываются с процессами водного обмена между жидкостными секторами организма. Благодаря этим процессам токсические вещества разносятся по всему организму, и в то же время, именно под влиянием указанных веществ развиваются как местные, так и системные нарушения транскапиллярного обмена, гемодинамики, которые в еще большей степени усугубляют проявления интоксикационного синдрома [44, 56, 139].

По степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации можно судить о тяжести основного заболевания и прогнозировать до некоторой степени его исход.

Анализ литературы [48, 100] показывает, что путем уменьшения проявлений синдрома эндогенной интоксикации можно оказать благотворное влияние на течение многих патологических процессов у хирургических больных, улучшить результаты большого числа заболеваний и осложнений.

В литературе имеются указания на частое сочетание сахарного диабета с заболеваниями печени. Патологически измененная печень, например инфильтрированная жиром или цирротическая печень слабо реагирует на действие инсулина. При этом значительно усиливается распад гликогена, жиров, белков, нередко развиваются гипогликемические состояния.

По мнению ряда авторов [58], при сахарном диабете еще в доклинической стадии развиваются микроангиопатии различной локализации, в основе которых лежат генетические дефекты сосудистой стенки и свойственные диабету метаболические нарушения.



Расстройства микроциркуляции у больных сахарным диабетом имеют системный характер и вызывают морфологические и функциональные нарушения в различных органах и системах [175]. Гепатоциты наиболее чувствительные к кислородному голоданию, страдают в большей степени, чем другие клетки. При прогрессировании основного заболевания компенсаторные возможности печени ослабевают, и в результате развиваются различные синдромы, свидетельствующие о поражении печени. В свою очередь, поражение печени может способствовать переходу скрытого сахарного диабета в клинически выраженный, при ослабленной функции.

В настоящее время трудно представить отделение реанимации, где не приходилось бы довольно часто осуществлять интенсивную терапию и проводить реанимационные мероприятия по поводу острой печеночной недостаточности. Это обстоятельство связано как с ростом заболеваний печени, так и других тяжелых патологических состояний, которые осложняются ОПН. [17, 65, 72, 91]. К ним, прежде всего относится печеночная энцефалопатия (ПЭ).

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой комплекс зачастую потенциально обратимых нервно – психических нарушений, возникающих в результате острых или хронических заболеваний печени и портосистемного шунтирования крови. [73].

Патогенез печеночной энцефалопатии, несмотря на интенсивные исследования в этой области, до конца не изучен.

В настоящее время наиболее полно объединяющей накопленные знания о патогенезе ПЭ является гипотеза «глии», согласно которой эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате печеночно-клеточной недостаточности и (или) портосистемного шунтирования крови, приводят к отёку и функциональным нарушениям астроглии. Последние изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера, активность ионных каналов, нарушают процесс нейротрансмиссии и обеспечения нейронов макроэргическими соединениями.

Эти изменения проявляются клиническими симптомами ПЭ [148].

Среди эндогенных нейротоксинов ведущее место отводится аммиаку [109]. В организме постоянно поддерживается равновесие между его образованием и обезвреживанием. Важнейшими органами образования аммиака являются: толстая кишка – в результате гидролиза белка и мочевины кишечной микрофлорой; мускулатура – пропорционально физической нагрузке; почки – продукция аммиака в которых существенно повышается при гипокалиемии; тонкая кишка – при распаде глутамина, основного источника энергии клеток слизистой оболочки.

До 50% образующегося аммиака возникает при расщеплении белков в печени. Аммиак обезвреживается в организме посредством двух основных механизмов: синтеза мочевины в печени и образования глутамина. Орнитинный цикл является важнейшим процессом связывания аммиака, происходящем в перипортальных гепатоцитах. Высокая концентрация аммиака, необходимая для его функционирования, поддерживается постоянным притоком из воротной вены и значительной активностью глутаминовой реакции в этих же клетках. [144].

В развитии ПЭ ведущее значение придается аммиаку. В последние годы раскрыты некоторые механизмы нейротоксического действия аммиака, в частности:

- влияние на проницаемость гематоэнцефалического барьера – стимуляция транспорта ароматических кислот в головной мозг и, как следствие этого, усиление синтеза ложных нейротрансмиттеров и серотонина. [124].

- влияние на увеличение аффинности постсинаптических серотониновых 5 – НТ – рецепторов, играющих большую роль в регуляции сна и поведения. [74].

Таким образом, ПЭ представляется как результат комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов: эндогенных нейротоксинов, среди которых ведущее значение имеют аммиак,

аминокислотный дисбаланс, изменения функции нейротрансмиттеров и их рецепторов.

Часто отмечается сочетание вышеперечисленных двух и более причин. [74, 132, 183].

Развитие гипераммониемии при эндогенной интоксикации определяется действием двух факторов: портосистемным шунтированием крови и снижением обезвреживания аммиака в печени.

Рядом исследований установлена прямая, хотя и не жесткая зависимость между концентрацией аммиака в артериальной крови и степенью тяжести течения ПЭ. Показано также, что снижение концентрации аммиака в крови сопровождается улучшением клинического состояния [152]. Все гипоаммониемические средства, применяемые в лечении ПЭ, по механизму действия можно разделить на три группы:

- 1) уменьшающие образование аммиака в кишечнике – лактулоза, лактилол, антибиотики;
- 2) связывающие аммиак в крови – натрия бензоат, натрия фенилацетат;
- 3) усиливающие обезвреживание аммиака в печени – орнитин – аспартат, орнитин –  $\alpha$  – кетоглутарат.

Препараты первой группы наиболее широко применяется в лечении ПЭ. Основным механизмом их действия является снижение образования аммиака в толстой кишке. Поэтому они оказываются малоэффективными, когда в развитии гипераммониемии основное значение имеют другие факторы, такие как усиление катаболизма эндогенных белков, повышение продукции аммиака в почках и образование его в мышцах.

Вторая группа препаратов редко применяется в лечении ПЭ у больных с эндогенной интоксикацией. Однако она получила широкое распространение в педиатрической практике для лечения больных с врожденными синдромами гипераммониемии [74]. Действие этих средств заключается в связывании аммиака в крови с образованием гиппуровой кислоты.

Препараты третьей группы, в отличие от двух других групп, непосредственно влияют на обезвреживание аммиака в печени. Их гипоаммониемическое действие связано с несколькими механизмами (орнитин – аспарат, орнитин – L - кетоглутарат):

- орнитин стимулирует в перипортальных гепатоцитах карбамоилфосфат- синтетазу – ведущий фермент синтеза мочевины;
- аспарат и –  $\alpha$  - кетоглутарат стимулируют в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге глутаминсинтетазу;
- орнитин и аспарат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины.

Дополнительно в качестве положительного эффекта орнитин – аспартата (ОА) при ПЭ у больных с СЭИ рассматриваются ингибирование им катаболизма белка в мышцах, нормализация соотношения содержания аминокислот в крови и антиоксидантный эффект [149]. Эффективность ОА в лечении ПЭ установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях [158]. При лечении ОА отмечено снижение концентрации аммиака в крови, улучшение клинического состояния, показателей выполнения психометрических тестов, а также ряда биохимических показателей, например, снижение уровня билирубина, увеличение активности холинэстеразы (ХЭ), содержание альбуминов.

При комплексной оценке СЭИ по критериям Child – Pugh после лечения ОА у больных ПЭ первой стадии показано уменьшение степени тяжести течения СЭИ [49, 177].

Развитие ПЭ у больных гнойно-септическими заболеваниями остается серьезным осложнением. Несмотря на разработку новых медикаментозных средств для лечения ПЭ, летальность по – прежнему остается высокой и составляет, по данным литературы, от 60 до 100% в зависимости от степени тяжести течения ПЭ при гнойно-септических заболеваниях. Несмотря на развитие методов интенсивной консервативной терапии, а также появление таких хирургических методов, как обменное замещение крови, перекрестное

кровообращение, гемосорбция, лимфосорбция, плазмаферез, гемофльтрация, экстракорпоральное подключение донорской печени и др., летальность при ОПН остается чрезвычайно высокой и не имеет тенденции к снижению [49, 104, 107, 117, 118, 126, 153, 164, 172].

Не вызывает сомнений, что изучение химических и физико-химических взаимоотношений в норме и при различных патологических процессах значительно расширяет наши представления о сущности явлений, происходящих во внутренней среде организма. [64, 67, 108].

#### I.4. Лекарственные поражения печени

Лекарственные поражения печени составляют около 10% всех побочных реакции макроорганизма, связанных с применением фармакологических средств. Лекарственные поражения печени в США являются причиной 2,5 - 3% всех случаев остро развивающейся желтухи, в Европе этот показатель составляет 3-4% [61, 93].

Сегодня лекарственные поражения печени - одна из серьезных проблем гепатологии. В Российской Федерации около 2% пациентов, госпитализированных по поводу желтухи. Ее причиной оказываются лекарственные препараты. Это обусловлено не столько частотой возникновения таких реакций, сколько довольно высокой вероятностью их неблагоприятного исхода.

С каждым годом расширяется спектр лекарств, вызывающих поражение печени: в 1991г имелись сведения о 748 таких средствах, в 1992 г - о 808, к 2000 году примерно о 1000, и этот список пополняется [96, 187].

Лекарства, поражающие печень, можно подразделить на 2 группы гепатотоксины, вызывающие облигатные реакции, и гепатотоксины, зависящие от идиосинкразии с факультативными реакциями. Реакции, вызываемые препаратами I группы, определяются дозой и временем приема лекарства, а II группы зависят от дозы препарата и развиваются у лиц, чувствительных к данному препарату. Наиболее часто лекарственные

поражения вызывают антибиотики (тетрациклин, эритромицин, пенициллин, амоксициллин, клавулоновая кислота и др.), антиаритмические, противомаларийные и противотуберкулезные препараты и различные их комбинации. Практически трудно назвать препарат, который при длительном и неконтролируемом его применении, не оказывал бы нежелательных последствий на организм и чаще всего на его «лабораторию» - печень [42, 85].

Учитывая роль печени в метаболизме химических веществ, можно априори утверждать, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждения печени. Многочисленные сведения о гепатотоксическом действии многих лекарственных препаратов позволяют сделать вывод, что медикаментозные поражения печени - одна из важнейших проблем гепатологии.

Под лекарственным поражением печени понимают изменения в печеночной ткани, вызванные медикаментозными средствами, которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах. В зависимости от особенностей химизма лекарств, их комбинаций, длительности приема и ряда других факторов, морфологические и клинико-биохимические проявления острых медикаментозных поражений печени имеют весьма разнообразную картину, от фокальных некрозов и стеатоза до цирротических изменений и гепатоцеллюлярной карциномы [23], но в конечном итоге могут быть сведены к двум основным формам - гепатиту и гепатозу.

Автор рассматривает лекарственные поражения печени как причину внутрипеченочного холестаза - синдрома, сопровождающего различные заболевания печени, среди которых одно из ведущих мест принадлежит медикаментозному гепатиту [23].

Следует учитывать, что один препарат способен вызвать несколько вариантов лекарственных поражений печени (в частности, под влиянием

дофамина возможно развитие фульминантного гепатита и хронического активного гепатита).

В зависимости от степени повышения уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) выделяют 3 типа лекарственных поражений печени.

#### Типы лекарственных поражений печени.

Виды поражений печени	АЛТ	ЩФ
Гепатоцеллюлярный тип	=>2	норма
Холестатический тип	норма	=>2
Смешанный тип	=>2	=>2

Известно множество причин, приводящих к нарушению метаболизма лекарств в печени. Немаловажную роль играют редукция портального кровотока в органе, снижение синтеза альбумина печенью, приводящее к дефициту связывающей способности белков плазмы и, следовательно, значительной задержке элиминации лекарств, особенно препаратов, для которых характерно высокая степень связывания с белками и метаболизм почти исключительно путем биотрансформации в печени [1].

Печень играет ведущую роль в метаболизме и биотрансформации большинства лекарственных средств.

Патогенез медикаментозных поражений печени, несмотря на многочисленные исследования, изучен недостаточно. Выделяют три механизма медикаментозного поражения печени:

- Прямое токсическое действие препарата на клетки печени;
- Токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
- Иммуноаллергические поражения печени.

Прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты в настоящее время крайне редко, в результате ужесточения контроля за побочным действием лекарственных препаратов.

Токсическое действие метаболитов лекарственных средств можно представить в следующей последовательности: первая фаза - метаболизм

лекарственных препаратов, приводящий к образованию активных промежуточных метаболитов, обладающих гепатотоксичными свойствами; первая фаза - метаболизм лекарственных препаратов; вторая фаза – биотрансформации лекарственных метаболитов; экскреция продуктов биотрансформации с желчью или мочой.

Основная система, метаболизирующая лекарства, расположена в микросомальной фракции гепатоцитов - гладкой эндоплазматической сети. К ней относятся монооксигеназы со смешенной функцией, цитохром С – редуктаза, цитохром P450.

Система гемопротенинов P450, расположенная в эндоплазматической сети гепатоцитов, обеспечивает метаболизм лекарств. При этом образуются токсичные метаболиты. Идентифицированы, по меньшей мере, 50 изоферментов системы P450, и нет сомнений, что на самом деле их еще больше. У человека метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: P450 - I, P450 - II, P450 - III.

Увеличение содержания ферментов системы цитохрома P450 в результате индукции приводит к повышению выработки токсичных метаболитов. Механизм действия биотрансформации состоит в конъюгации метаболитов лекарственных препаратов с мелкими эндогенными молекулами, в результате чего формируются нетоксические гидрофильные соединения, выделяющиеся печенью в кровь или желчь.

Продукты биотрансформации лекарств могут выделяться с желчью или с мочой. Способ выделения определяется многими факторами, некоторые из них еще не изучены. Высокополярные вещества, а также метаболиты, ставшие полярными после конъюгации, выделяются с желчью в неизменном виде [11, 19, 83].

Следует отметить, что прямое токсическое действие самих лекарственных веществ или метаболитов на гепатоциты может привести к некрозу клеток, нарушением обмена билирубина на всех этапах его



продукции от секреции до экскреции в желчные протоки, дилатации синусоидов или веноокклюзии [133].

Иммуноаллергические поражения печени связывают с метаболитом, который может оказаться гаптеном для белков клеток печени и вызвать их иммунное повреждение мембраны гепатоцитов.

Идиосинкразия к тем или иным препаратам сопровождается появлением аутоантител, взаимодействующих с микросомами печени, может развиваться в зависимости от свойства лекарственного препарата, особенностей больного и прочих факторов. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно применяемых лекарств. Установлено, что, если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочных воздействий у него достигает 80% [19].

Резюмируя вышесказанное, лицам, страдающим СД, рекомендуется регулярно контролировать ферментативную активность печени, так как у них повышен риск развития заболеваний печени, а больным, длительно принимающим оральные формы лекарств, необходимо помнить об их токсичности [147].

## Резюме

В настоящее время не вызывает сомнения, что хроническая гипергликемия представляет собой не только основной биохимический феномен, регистрируемый у больных диабетом, но и является важнейшим патогенетическим звеном развития практически всех осложнений заболевания.

Хорошо известно, что трудоспособность и качество жизни больных СД определяется наличием выраженности диабетических сосудистых осложнений. Сосудистые осложнения наблюдаются при всех формах СД и практически у всех больных. Обычно этот процесс генерализованный, но особенно часто страдает сосуды нижних конечностей.

Синдром диабетической стопы в настоящее время рассматривается как наиболее тяжелое из всех поздних осложнений сахарного диабета. Диабетическая язва стопы, гангрена и ампутация приносят высочайший ущерб здоровью, снижают качество жизни больных и сопровождаются значительными экономическими затратами [80, 119, 140, 184].

В течение последних двух десятилетий накоплен большой клинический и научный опыт, позволивший с новых позиций осветить патофизиологические механизмы формирования ГНПК у больных СД и проводить патогенетически обоснованное лечение и профилактику. Определена ведущая роль нейропатии в развитии большинства язвенных дефектов стоп, характеризующихся хроническим течением СЭИ [121, 135, 195].

Все более актуальным становится вопрос о клинической и патологической гетерогенности синдрома. Рассматриваются клинические формы синдрома, обсуждаются классификации язв и инфекционных поражений, принципы терапии [137]. Однако многие вопросы далеки от разрешения в связи с отсутствием достаточного количества исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

Комбинация различных факторов риска, прежде всего периферической нейропатии, микроангиопатии приводит к вовлечению патологический процесс различных паренхиматозных органов с развитием СЭИ и полиорганных расстройств.

Приведенный в обзоре литературы далеко не полный перечень возможных осложнений сахарного диабета, частота, особенности течения, летальность и инвалидизация от так называемого синдрома «диабетическая стопа» дают отчетливое представление о нерешенности данной проблемы. Быстрое прогрессирование синдрома присоединение и частая генерализация инфекции с развитием гнойно – септических осложнений на фоне

выраженной эндогенной интоксикации у больных с сахарным диабетом приводят к развитию полиорганных дисфункций.

Все это настоятельно требует поиска средств и методов профилактики этих осложнений, ранней диагностики и усовершенствования методов лечения их. Генерализованное поражение сосудистой системы, эндогенная интоксикация у больных СД, осложнившегося синдромом «диабетическая стопа» с генерализованной гнойно – септической инфекцией не могут пройти мимо такого органа, ответственного за детоксикацию и утилизацию токсических продуктов обмена, как печень. Надо полагать, что мониторинг печени у указанного контингента больных, раннее выявление нарушения функций этого органа у больных с синдромом «диабетическая стопа», а, следовательно, своевременная корректирующая терапия в общем комплексе лечебных мероприятий этого синдрома будут способствовать оптимизации результатов терапии подобных больных.

Стратегически важным с точки зрения улучшения результатов лечения синдрома ДС с ГНПНК и экономически оправданным является осуществление скрининг группы риска диабетической стопы, ранняя диагностика и своевременная коррекция нарушения еще на функциональном уровне органов-мишеней и, прежде всего, печени, почек, ответственных за детоксикацию. Данная стратегия, на наш взгляд, должна оптимизировать общие результаты лечения поздних осложнений СД, что является одной из задач, намеченных Сент - Винсентской Декларацией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Характеристика клинического материала

С 2000 г. по 2004 г. в отделении реанимации II - клиники Ташкентской Медицинской Академии (база кафедры анестезиологии и реаниматологии) и Республиканском центре гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета обследовано 102 больных, с диагнозом: сахарный диабет, осложненный ГНПНК. В зависимости от характера проводимых лечебных мероприятий все пациенты были условно распределены на 2 группы, из которых 48 пациентов (47,1%) составили I (контрольную) группу, находившиеся на лечении в клинике с 2000 по 2002 годы и получавших комплексную терапию по традиционной схеме, включающей стандартные методы терапии: коррекция гипо- и диспротеинемии, анемии, гиповолемии, дисгидрии и дисэлектролитемии в зависимости от степени их расстройств. Так же в терапию входили иммуномодуляторы, коррекция энергетических потребностей организма (энтерально и парэнтерально), антибактериальная терапия в зависимости от характера микробной флоры и ее чувствительности к антибиотикам. Больным этой группы по соответствующим показаниям осуществлялись хирургические методы вмешательств по поводу диабетических ГНПНК, в соответствии с выраженностью ишемии и степенью гангренизации стопы. К указанным хирургическим пособиям относились: ампутация по Шарпу у - 4 (8,3%) больных, у - 2 (4,2%) ампутация пальца и у одного (2,1%) некрэктомия, ампутация нижней конечности на уровне бедра - у 41 (85,4%) больных первой группы.

Вторую (исследуемую) группу составили 54 (52,9%) больных, подвергшихся по показаниям оперативной и консервативной терапии.

Последняя отличалась от контрольной группы тем, что помимо указанной традиционной терапии, с целью предупреждения и борьбы с генерализацией инфекции, а также улучшения печеночных функций и, прежде всего, детоксикационной, больные получали дополнительно

гепатопротекторы, препараты, направленные на улучшение печеночного кровотока и купирование септического каскада (трансаминазная и свободнорадикальная активность)

Возраст больных в обеих группах был идентичен и колебался от 23 до 87 лет, причем абсолютное большинство из них были в возрасте от 40 до 80 лет (табл.2.1)..

Таблица 2.1

## Распределение больных по возрасту

Возраст	Число больных		Всего
	I группа	II группа	
23-40	5 (10,4%)	7 (13%)	12 (11,8%)
41-60	18 (37,5%)	17 (31,5%)	35 (34,3%)
61-80	22 (45,8%)	25 (46,2%)	47 (46,1%)
81 и старше	3 (6,3%)	5 (9,3%)	8 (7,8%)
Итого	48 (100%)	54 (100%)	102 (100%)

Эти больные отличались от пациентов первой группы тяжестью и обширностью поражения. У всех пациентов второй группы, имели место признаки выраженной эндогенной интоксикации и печеночной энцефалопатии - у 52,9%. Продолжительность диабетической гангрены нижних конечностей у этих больных была от 2 до 8 недель

В наших наблюдениях гнойно-некротическое поражение стопы чаще отмечалось у мужчин (табл.2.2).

Таблица 2.2.

## Распределение больных по полу

№	Число больных			
	Пол	I группа	II группа	Всего
1.	Мужчины	36 (75%)	39 (72,2%)	75 (73,5%)
2.	Женщины	12 (25%)	15 (27,8%)	27 (26,5%)
3.	Итого	48(100%)	54 (100%)	102 (100%)

Это соответствует возрастному распределению в общей популяции СД с учетом сдвига, обусловленного средней продолжительностью СД до

появления симптомов ГНПС 8-10 лет. Отмечалось харае для СД преобладание мужчин, особенно с увеличением возраста.

Анализ клинического материала по продолжительности течения заболевания показал, что подавляющее большинство пациентов (67,8%) к моменту развития у них ГНП стопы болели сахарным диабетом на протяжении 6-15 лет (таблица № 2.3). В 13,8% случаев ДГНК развилась у пациентов, страдающих СД менее, чем через 5 лет от начала заболевания. Лишь в 4,8% случаев продолжительность СД превысила 20 лет. При сопоставлении данных показателей в анализируемых группах можно отметить, что контрольная группа выделялась меньшей продолжительностью диабетического анамнеза. (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Распределение больных по продолжительности сахарного диабета.

Анамнез (лет)	I группа	II группа	Всего
1-5	7 (14,58%)	8 (14.83%)	15(14.7%)
6-10	18 (37,5%)	21 (38.88%)	39(38,2%)
11-15	13 (27.07%)	18 (33.33%)	31(30.4%)
16-20	7 (14.6%)	5 (9.26%)	12(11.8%)
Свыше 20 лет	3 (6.25%)	2 (3.7%)	5(4.9%)
Итого	48(100%)	54(100%)	102(100%)

Инсулинозависимый сахарный диабет наблюдался у 2 (4,2%) больных, а инсулиннезависимый у 46 (95,8 %) пациентов в контрольной группе, а во второй группе I тип сахарного диабета выявлен у 7 (13,0%) больных, а II тип у 47 (87,0%).

При оценке тяжести течения основного заболевания по классификации А. С. Ефимова было установлено, что во всех случаях в обеих группах отмечалась средняя или тяжелая степень тяжести заболевания, но тяжелые формы СД и признаки ПЭ во второй, исследуемой группе, были более выраженными. (тал.2.4).

Таблица 2.4

Распределение больных по степени тяжести сахарного диабета.

Группа	Средняя	Тяжелая	Всего %
I	26 (54,17%)	22 (45,83%)	48(100)
II	19 (35,19%)	35 (64,81%)	54(100)
Итого	45 (44,12%)	57 (55,88%)	102(100)

Сопутствующие заболевания среди больных обеих групп с ДГНК были отмечены в 19 случаях (18,62%) - у 9 больных контрольной группы и у 10 – основной. (табл.2,5).

Таблица 2.5

Характер сопутствующей патологии у больных с ДГНК.

№	Нозология	абс	в %
1.	Ишемическая болезнь сердца.	3	2,94
2.	Гипертоническая болезнь	5	4,90
3.	Хронический бронхит	1	0,98
4.	Хронический пиелонефрит	2	1,96
5.	Язвенная болезнь 12 п/кишки	1	0,98
6.	Калькулезный холецистит	1	0,98
7.	Хронический гепатит	3	2,94
8.	Хронический панкреатит	1	0,98
9.	Острое нарушение мозгового кровообращения	2	1,96
ВСЕГО		19	18,62

Характер и выраженность сопутствующей патологии в изучаемых группах больных были практически идентичными, что делает анализируемые группы сравнимыми.

К сожалению, основной контингент больных поступал в поздние сроки от момента возникновения гнойно-некротического поражения. Так, если из 48 больных контрольной группы 34 (70,8%) поступали в сроки до 3 – 4 недель после развития гангрены, то из 54 больных основной группы 42 (77,8%) поступали в стационар в сроки от 3 до 6 недель, что будет продемонстрировано ниже.

Чаще всего гнойно-некротический процесс локализовался в области I пальца, что связывалось с особенностями анатомического строения стопы. Диагноз СД во всех случаях ставился эндокринологом (диабетологом). При разделении больных на группы с I и II типом СД мы пользовались показателями Мазовецкого А.Г. (1987).

У большинства наших больных был II тип СД, что коррелировало с данными различных авторов (табл.2,16.).

Таблица 2.6.

Распределение больных в зависимости от типа СД

№	Тип диабета	Число больных		
		I группы	II группы	Всего
1	Первый	9 (18,7±2,5%)	13 (24,1±1,1%)	22 21,6%
2	Второй.	39 (81,3±2,5%)	41 (75,9±2,1%)	80 78,4%
3	Итого	48 100%	54 100%	102 100%

Клиническими критериями I типа СД у обследуемых нами больных были: обычно заболевание начиналось в возрасте до 25 лет, как правило, остро, масса тела больного была несколько сниженной или нормальной, отчетливо была выражена клиническая картина заболевания, течение лабильное. Отмечалась склонность к кетоацидозу, преобладание поражений сосудов малого калибра, высокая чувствительность к препаратам инсулина и отсутствие ее к препаратам сульфонилмочевины.

Клиническими критериями II типа СД были: заболевание начиналось обычно в возрасте старше 35 лет, масса тела у больных превышала норму, клиническая картина заболевания была стертой, течение стабильным, отсутствовала склонность к кетоацидозу, преобладало поражение крупных сосудов, имели место снижение чувствительности к препаратам инсулина и высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины.

ГНПС чаще развивалось в сроки от 1 года до 10 лет с момента начала заболевания СД. Причем большинство больных обращались к врачу на 14-30



день от начала гнойного процесса (таблица 2.7). Поздняя обращаемость, наличие сопутствующих заболеваний (таблица 2.5), тяжесть СД (таблица 2.4) являлись основными причинами частых неудовлетворительных результатов лечения больных с ДС (табл.2,7).

Таблица 2.7

Распределение больных в зависимости от длительности ГНПС

№	Продолжительность заболевания	Число больных		
		I группы	II группы	Всего
1.	До 14 дней.	11 (22,9±3,3%)	12 (22,2±3,2%)	23 22,5%
2.	14 – 30 дней	23 (47,9±2,8%)	19 (35,2±2,1%)	42 41,2%
3.	Более 30 дней.	14 (29,2±2,6%)	23 (42,6±3,6%)	37 36,3%
4.	Итого:	48 100%	54 100%	102 100%

Всем больным обеих групп, помимо оперативных вмешательств, проводилась традиционная терапия, направленная на дезинтоксикацию организма. Вводились антибиотики и антикоагулянты, корригировали сахар крови.

## 2.2. Общая характеристика методов исследования

Все больные, как правило, поступали в клинику по неотложным показаниям и подвергались всестороннему клиническому обследованию с применением инструментальных методов исследования на фоне уже проводимого активного лечения: биохимические анализы крови, ультразвуковая доплерография, транскутанное определение напряжения кислорода в тканях с нитроглицериновой пробой. На заключительном этапе больным II группы проводилась рентгенконтрастная ангиография с последующим оставлением катетера в просвете артерии для проведения ДВАКТ.

Всем больным, независимо от тяжести состояния, при поступлении в клинику проводили общеклинические исследования крови и мочи, осуществляли мониторинг сахара крови и мочи.

О состоянии системы кровообращения судили по показателям интегральной реографии тела (ИРГТ) по М.И.Тищенко, преимущества которого и сравнение с другими методами описаны во многих работах [47. 59. 95]. Исследовали показатели разовой (ударный объем – УО, ударный индекс – УИ), минутной (МОК – минутный объем кровообращения, СИ – сердечный индекс) производительности сердца, коэффициент интегральной тоничности (КИТ), характеризующий тонус резистивных сосудов и общее периферическое сосудистое сопротивление, рассчитываемое по формуле:

$$\text{ОПССф} = \frac{\text{САД} \times 1333 \times 60}{\text{МОК}}, \text{ где}$$

ОПССф - фактическое общее периферическое сосудистое сопротивление, дин/сек/см<sup>5</sup>;

САД – среднее артериальное давление (мм.рт.ст.).

1333 - коэффициент перевода мм.рт.ст. в дины;

МОК - минутный объем кровообращения, л/мин.

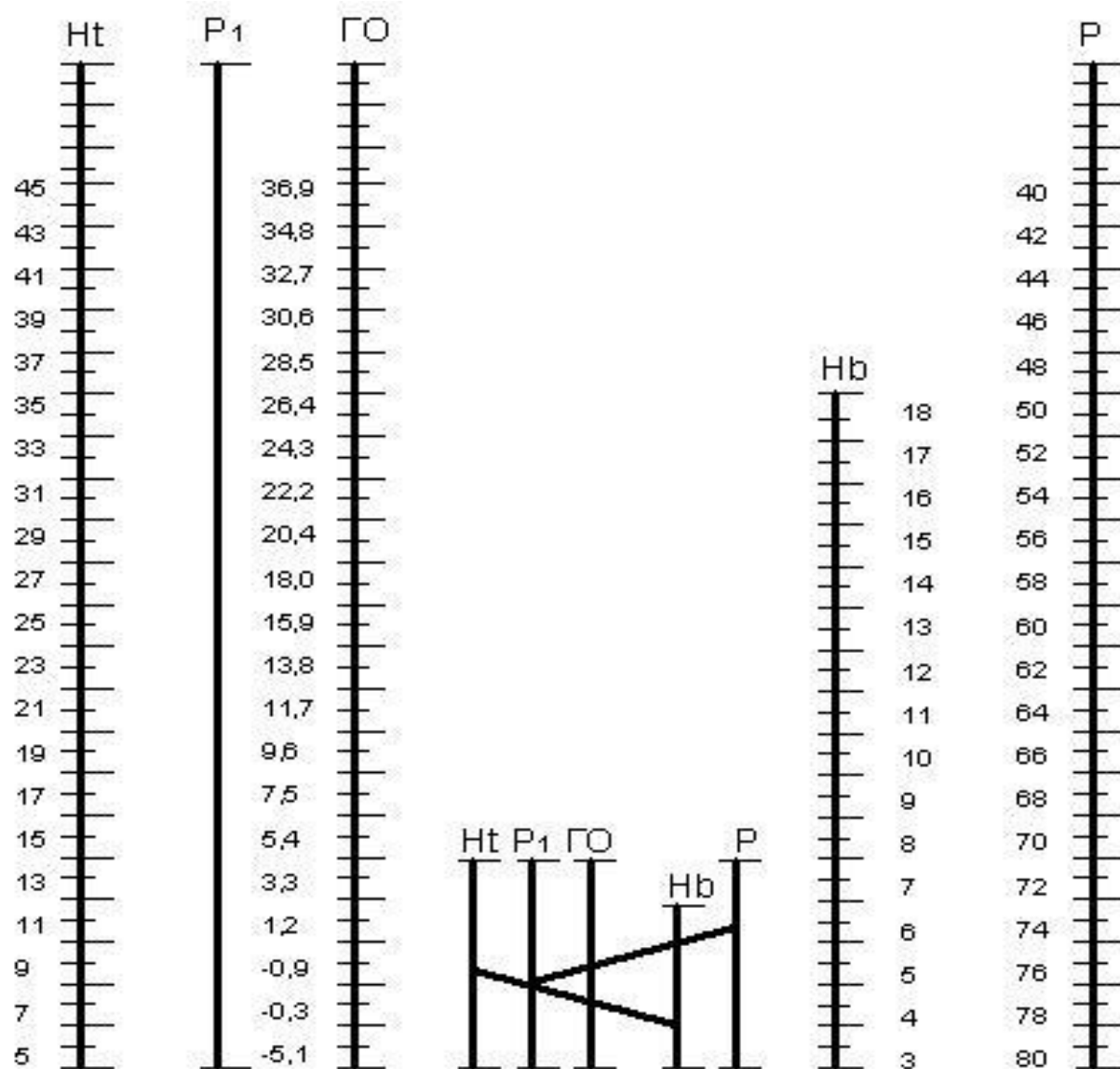
Для суждения об уровне тканевой и органной перфузии мы изучали величину среднего артериального давления (САД). САД (мм.рт.ст.) определяли по формуле Вецлера - Богера, как наиболее точной:  $\text{САД} = 0,427 \times \text{ПД} + \text{ДД}$ , где ПД – пульсовое давление, ДД – диастолическое давление.

Для суждения о степени выраженности интоксикации у всех больных использовалась экспрессная методика определения в крови концентрации молекул средней массы (МСМ), которые по мнению абсолютного большинства авторов, оказывают токсический эффект в результате выраженного мембранотропного их действия (Габриэлян Н.И с соавт., 1985, Галактионов С.Г. с соавт, 1984, Огай В.Ч, 1987 и др.) [25, 28, 78]. С целью определения степени гиповолемии у всех обследованных нами больных определяли ОЦК и его ингредиенты. ОЦК определялся расчетным методом

по А.Т. Староверову с соавторами (1979) [92]. Изучение волемии у обследованного континента больных было необходимо с целью коррекции гиповолемии, осуществления пролонгированной нормогемодилюции и расчета применяемого препарата Гепа – Мерц в комплексной терапии синдрома ДС.

Расчет ОЦК осуществляли по номограмме А.Т. Староверова с соавт. Затем соединяли эту отметку с величиной массы тела на шкале Р. Цифра на шкале в месте пересечения и указывает на величину глобулярного объема. Используя показатели венозного Нт, определяли величину плазменного объема и ОЦК. Должный ОЦК определяли по таблицам Alberts N. [110].

Номограмма для определения ОЦК  
(по Староверову А.Т. с соавт 1979) [92]



На основании изучения показателей центральной гемодинамики, МСМ, субъективных ощущений больных, мы осуществляли подбор дозы и объём инфузионных сред для борьбы с синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ), вызванным токсическим поражением организма основным гнойно-некротическим процессом и органной (в частности печеночной) дисфункцией.

Тяжесть течения воспалительного процесса оценивали как клинически, так и с помощью маркеров эндогенной интоксикации (лейкоцитарный, пульсо – лейкоцитарно – температурный индексы интоксикации, описанного выше гематологического показателя интоксикации – по уровню молекул средней

массы в сыворотке крови). Для суждения о степени и характера поражения печени у обследованных нами больных мы исходили из тезиса о том, что функциональные пробы “в одиночку” не дают возможность судить о поражении такого органа как печень.

При исследовании различных функциональных проб печени необходим многофакторный анализ деятельности ее с использованием не одного, а значительного числа функциональных тестов. Только такой подход дает возможность выявить характер и степень повреждения печени.

Индикатором цитолитического синдрома с высокой информационной возможностью до 77% (А.И.Хазанов) [101] является показатели аминотрансфераз (АЛТ, АСТ). Мы изучали их активность калориметрическим методом.

Индикаторы снижения метаболических функций печени среднего класса чувствительности (Евдокимова А.Г., 1998) [40]. Общий белок и его фракции мы изучали рефрактометрическим методом Пульриха, изучались индикаторы холестатического синдрома – билирубин и его фракции по методу Jendrassik. Мочевиносинтезирующую функцию печени оценивали по результатам мочевины (диацетилмонооксидный метод) и уровню аммиака в капиллярной крови. Последний измеряли с помощью прибора “Ammonia – Checker II” (область нормальных значений составляет  $0,94 \pm 0,04$  моль/л).

О нарушении свертывающей системы крови при токсическом поражении печени судили по изучению системы гемостаза. Изучались протромбиновый индекс (ПТИ), концентрация фибриногена в крови, время свертывания цельной крови, толерантность к гепарину, тромботест, длительность кровотечения, время рекальцификации, агрегация тромбоцитов.

Осуществлялись инструментальные методы исследования функции печени с помощью радиоизотопного сканирования и гепатографии. Всем больным проводили ультразвуковое исследование печени, для скринингового суждения о состоянии паренхимы печени и желчных

протоколов (102 больных), а для исследования и визуализации кровотока в сосудах печени (29 больных основной группы и 23 контрольной) произведено цветное доплеровское сканирование печени.

С целью суждения о состоянии паренхимы печени у больных с синдромом «диабетическая стопа» и визуализации кровеносных сосудов и желчных протоков без дополнительного контрастирования 29 больным основной группы с выраженным СЭИ и манифестацией проявления энцефалопатии осуществлена магниторезонансная томография.

Для более полного суждения о функциональном состоянии гепатоцитов 54 обследованным больным (22 больных контрольной и 32 основной группы) осуществляли динамическую гепатосцинтиграфию (технеций – 99 m), которая позволяла судить о следующих показателях [71. 146. 161. 194]

Для изучения характера поражения печеночных клеток с помощью радиоактивных изотопов применяли два метода исследования:

Радиоизотопная гепатография на аппарате «Малая Гамма лаборатория» (Венгрия) с технецием меченным медидой в дозе 40 МБк на 1 кг массы больного. Препарат вводили внутривенно накануне исследования (табл.2,2.1).

Таблица 2.2.1.

Нормальные значения изучаемых показателей гепатосцинтиграфии

№	Параметры	Нормальные значения
1	Общий клиренс (ОК)	0,41 ± 0,01
2	Доля печени (%) (ДП)	96,47 ± 0,80
3	Доля селезенки (%) (ДС)	3,53 ± 0,80
4	Печеночный клиренс (ПК)	0,40 ± 0,01
5	Коэффициент ретенции в крови (КРК)	0,66 ± 0,01
6	Коэффициент ретенции в печени (КРП)	1,67 ± 0,01
7	Индекс печеночного захвата (ИПЗ)	2,56 ± 0,12

Радиоизотопное сканирование печени проводилось на сканнере «Малая Гамма лаборатория» с применением технеция, меченого технифитом в дозе 150 МБк на 1 кг исследуемого за 30 минут до исследования.

Исследования проводили при поступлении больного (1 - 2й день) в процессе лечения и перед выпиской из стационара.

Помимо указанного, всем обследованным больным обеих групп осуществляли УЗД магистральных артерий нижних конечностей, чрескожное определение парциального напряжения кислорода, микробиологические исследования. 41 больным была II группы была выполнена рентгеноконтрастная ангиография с катетеризацией артерий для ДВАКТ. Она имела принципиальное значение, так как служила дифференциальным тестом отличия диабетической гангрены от гангрены, возникшей на фоне окклюзионного процесса, связанного с атеросклерозом.

**Ультразвуковая доплерографию (УЗДГ)** с измерением сегментарного артериального давления на нижних конечностях проводили на ультразвуковом аппарате "Sonicazid Vasoflo-4" (Великобритания), обладающего компьютерной обработкой доплеровского сигнала. Для оценки характера кровотока использовали количественные и качественные характеристики. Качественная характеристика включала в себя оценку огибающей спектрограммы и позволяла оценить кровоток как магистральный, магистрально-измененный, так и коллатеральный. Количественная характеристика оценивалась с помощью пиковой систолической и пиковой диастолической частоты.

В случае выявления окклюзионных процессов, связанных с наслоением атеросклеротического процесса на СД и наличия показаний для реконструктивной операции предварительно производилась катетеризация артерий бедра для проведения ДВАКТ. Затем на фоне катетерной терапии проводились различные реконструктивные вмешательства. После

реконструктивной операции в течение 3-4 дней продолжали ДВАКТ и перед удалением катетера выполнялась экономная ампутация на стопе.

Методом выбора был доступ по Сельдингеру через бедренную артерию. Для внутриартериального введения инфузата в пораженную артерию пункцию проводили через контрлатеральную бедренную артерию с проведением катетера через бифуркацию аорты по методике Vechman (1983).

Дистальный конец катетера устанавливался в общую бедренную артерию. Для диагностической артериографии применялись рентгеноконтрастные катетеры F-5 и F-7 фирмы «Эдман-Леден» (Швеция). Контрастирование выполнялось верографинном, урографинном (Spofa, Чехословакия), ультравистом (Шеринг-плау). Контраст вводили со скоростью 5-10 мл/сек. После установки катетера выполнялась фиксация катетера к коже бедра двумя кожными швами.

### Методика проведения длительной внутриартериальной катетерной терапии.

Скорость введения инфузата составляла 50-60 мл/час. Общий объем суточной инфузии не превышал 1200-1400 мл. Катетерная терапия проводилась в течение 7-14 дней (в среднем  $10,7 \pm 2,9$  дней) в условиях постельного режима в палатах интенсивной терапии. В состав вводимых инфузатов входили препараты, действие которых было направлено на снятие ангиоспазма и интоксикации, улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции, регресса ишемии тканей. Учитывая, что внутриартериальная инфузия при наличии ишемии сопряжена с повышенным выбросом в кровеносное русло токсинов и продуктов распада, ДВАКТ проводили на фоне ИТТ, гепапротекторов и форсированного диуреза. Показанием для прекращения ДВАКТ было уменьшение интоксикации, улучшение общего состояния больного, появление сочных грануляций на ране.



Для выявления степени печеночной энцефалопатии в исследовании обеих групп больных использовали психометрические тесты: тест связи чисел (ТСЧ) и тест линии (ТЛ). В обоих тестах оценивали время, затраченное на их выполнение, а в ТЛ, кроме того, количество ошибок.

Видоизмененная версия хорошо известного теста связи чисел (ТСЧ): пациенту давалось задание соединить линией последовательно числа от 1 до 25, которые были случайным образом, отпечатаны на листе бумаги. Оценивалось время выполнения (время ТСЧ).

Тест линии: пациента просили вычертить длинную линию между двумя уже нарисованными, которую можно как угодно изгибать, но не касаться имеющихся линий и не пересекать их. Оценивалось время исполнения (время ТЛ), а так же количество и степень ошибок (уровень ошибок ТЛ). С помощью ТСЧ обычно оценивали степень расстройств внимания и степень нарушения способности к осознанным движениям. Установлено, что обе эти функции у пациентов с печеночной энцефалопатией страдают в первую очередь [112].

Для оценки психометрических тестов была отобрана контрольная группа, в которую вошли 30 здоровых волонтеров, не имевших болезней печени, органических заболеваний мозга и энцефалопатии по данным анамнеза, объективного лабораторного и инструментального исследований. Из них 15 мужчин в возрасте от 19 до 65 лет (средний возраст  $40,5 \pm 7,2$  года) и 15 женщин в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст  $47,8 \pm 8,0$  лет). Они практически все выполняли тесты ТСЧ, ТЛ без особых затруднений и ошибок, укладывались по времени, что и свидетельствовало об отсутствии печеночной энцефалопатии.

В группе больных с синдромом ДС для выявления симптомов ПЭ мы определяли ТСЧ, ТЛ при поступлении и в процессе осуществления терапии, направленной на улучшение функционального состояния печени.

Во всех случаях результаты тестов оценивались в баллах от +2 до -4 и сравнивались с данными контрольной группы. Баллы от -2 и ниже





вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $P<0,05$ .

ZVT-A(1)                      Uhrzeit :  Datum / /

Geburtsdatum: / / /   
                                    Tag Monat Jahr

Tezzeit:  Sekunden Letzte(r) Bushstabe  (Bitte Altersnormen Beachten!)

**J**                              **10**                              **D**

**11**                              **K**                              **4**

**B**

**I**                              **H**                              **3**                              **12**

**7**                              **2**                              **5**

**G**                              **8**                              **9**                              **A**

**1**                              **C**

**Ende**                              **L**                              **E**

**13**                              **6**                              **F**

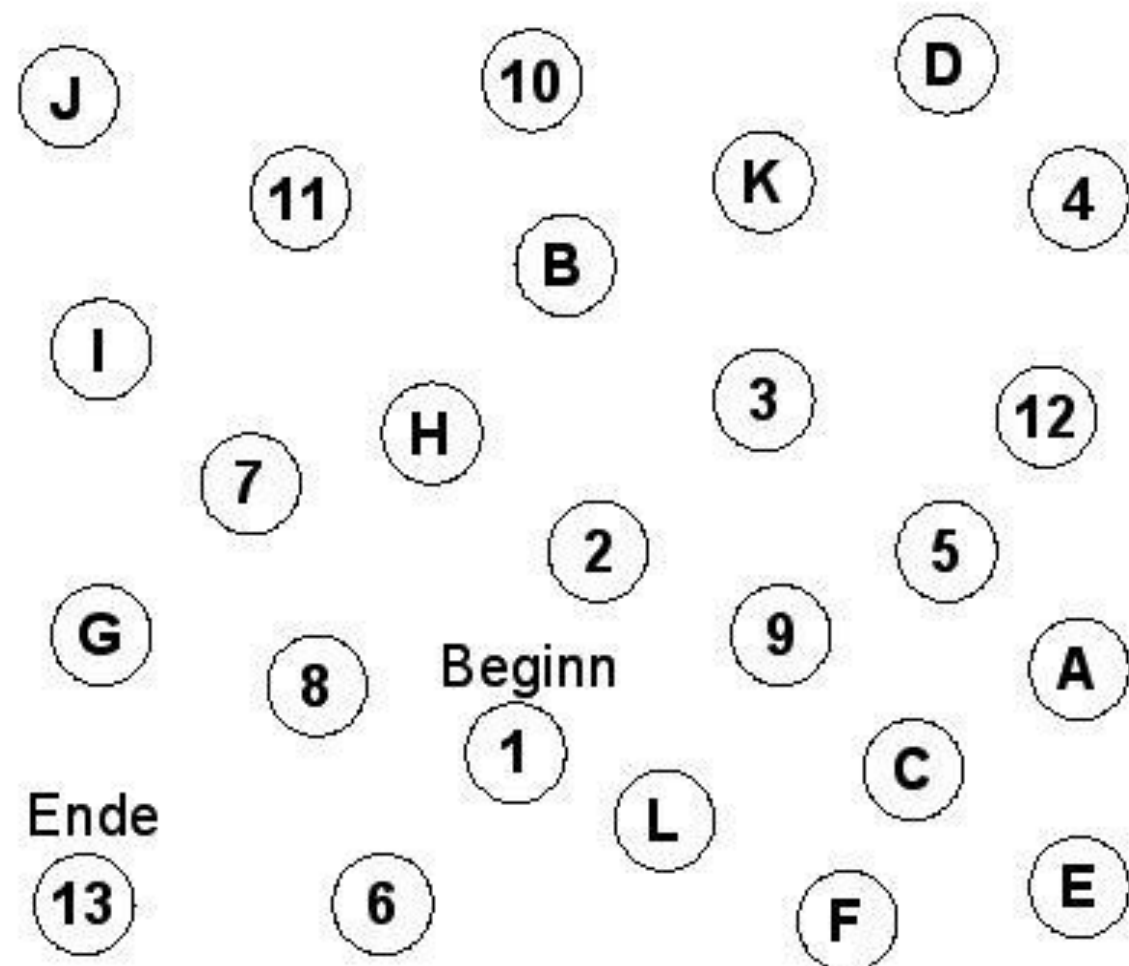


Рис. 2.3. Тесты В на числовую связь (NCT)

ZNT-F=Z(1)

Uhrzeit :

Datum //  
Tag Monat Jahr

Geburtsdatum: //  
Tag Monat Jahr

Teztzeit:  Sekunden  Fehler (Bitte Altersnormen Beachten!)

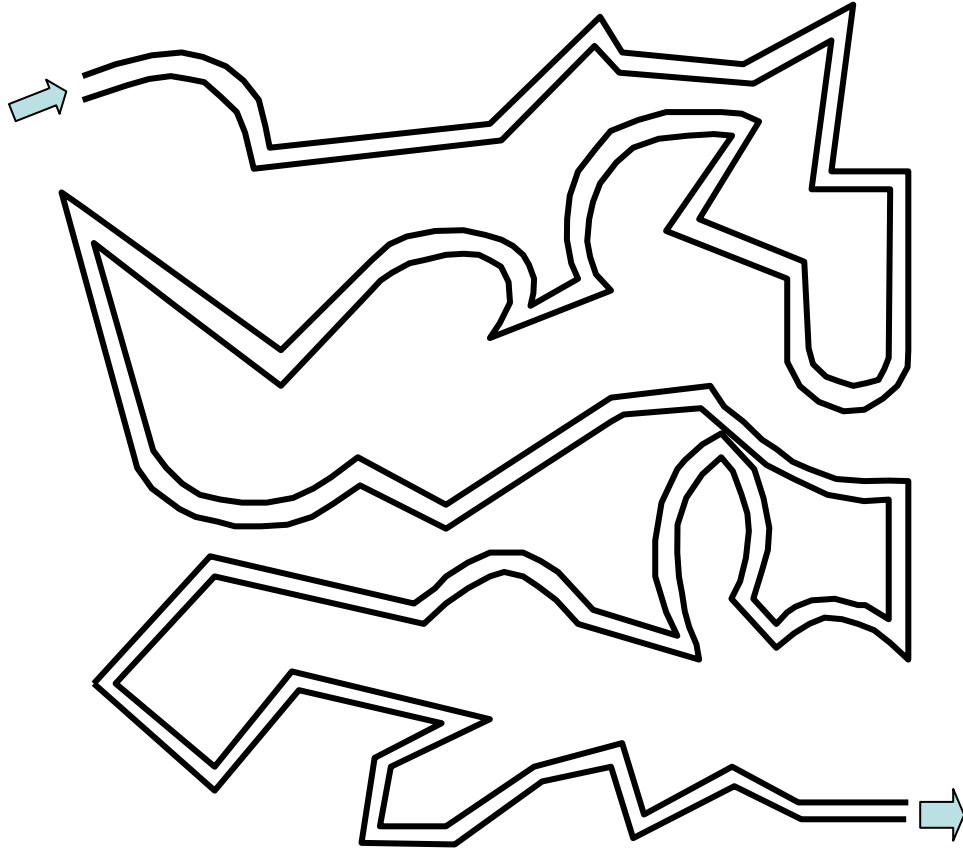


Рис. 2.4. Анализ линия след (LTT)

## Глава 3

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМИ ГНПК В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Прогрессивное увеличение больных СД, сопровождающееся ростом ГНПС, создает ряд сложных социальных и медицинских проблем. Применение стандартных методов лечения ГНПС у больных СД, к сожалению, дает высокий процент ампутаций нижних конечностей. В результате этого у данного контингента больных возникает необходимость быстрой социальной реабилитации, увеличиваются расходы по их содержанию, снижается их качество жизни.

С учетом вышеизложенного, нами были выбраны больные, находящиеся на стационарном лечении и получавшие традиционную терапию.

В эту группу вошли 48 больных в возрасте от 16 до 72 лет (средний возраст  $31,8 \pm 9,3$  лет). Из них 31 мужчин и 17 женщин. Характер патологического процесса был далеко неоднозначным, но подавляющее количество больных были с сухой гангреной той или иной нижней конечности, вызванной сахарным диабетом. Значительное место занимали больные с признаками интоксикации, обусловленной нарушением микроциркуляции в конечностях и инфекцией.

Всем больным проводилась традиционная терапия, направленная на коррекцию гликемии, гипо- и диспротеинемии, анемии, гиповолемии, дисгидрии и дисэлектролитемии в зависимости от степени их расстройств. Осуществляли детоксикационную терапию (инфузионные средства + мочегонные)<sup>1</sup>. Так же в терапию входили иммуномодуляторы, коррекция энергетических потребностей организма (энтерально и парэнтерально),

---

<sup>1</sup> **примечание:** - Нами сознательно не включены в эту группу больные, получавшие катетерную терапию и экстракорпоральную детоксикацию

антибактериальная терапия в зависимости от характера микробной флоры и ее чувствительности к антибиотикам.

Больным этой группы по соответствующим показаниям осуществлялись хирургические вмешательства по поводу «диабетической стопы» в соответствии с выраженностью ишемии и степенью гангренизации стопы.

К указанным хирургическим пособиям относились: ампутация по Шарпу у - 4 (8,3%) больных, у - 2 (4,2%) ампутация пальца и у одного (2,1%) некрэктомия, ампутация нижней конечности на уровне бедра - у 41 (85,4%) больных первой группы (табл.3.1).

Таблица 3.1

## Продолжительность диабетического анамнеза до развития ДС

Диабетический анамнез (лет)	Число больных	В %
0 (не знавшие о наличии СД)	10	20,8±1,6
До года	12	25,0±1,8
1-3	9	18,7±2,3
4-5	14	29,2±3,2
6-10	2	4,2±2,3
>11	1	2,1±1,9
Всего	48	100

Для оценки отдаленных результатов был использован кумулятивный анализ выживаемости и сохранения опорной функции нижней конечности. Из-за тяжести состояния и наличия тяжелых сопутствующих заболеваний, поздней обращаемости больных за медицинской помощью, в 6 случаях (12,5%), несмотря на предпринятые усилия, в том числе и ампутации бедра по жизненным показаниям, наступил летальный исход.

При изучении у больных контрольной группы продолжительности выявления признаков ДС нами было установлено, что в 10 случаях (20,8%) пациенты вообще не знали о наличии у них СД.

Анализ продолжительности ГНПС в контрольной группе позволил нам установить, что в подавляющем большинстве случаев (34 пациентов – 70,8%)

больные поступали в клинику до 30 дней, а остальные 14 больных - в более поздние сроки от начала ДГНК (таб. 3.2.).

Таблица 3.2

## Продолжительность ГНПС до поступления в клинику

Продолжительность ГНПС (сутки)	Число больных	В %
1-7	2	4,2
8-14	11	22,9
14-21	15	31,3
21-30	6	12,5
31-60	13	27,0
Свыше 61	1	2,1
Всего	48	100

Средняя продолжительность от момента развития ДГНК до поступления в стационар у больных контрольной группы составила  $19,6 \pm 4,5$  суток. Из-за запоздалой госпитализации у 35 (72,9%) больных отмечались выраженные признаки интоксикации, анемия.

Учитывая наличие СД, тяжесть состояния больных, связанной с гангреной стопы и инфекцией, возможность генерализации последней, все хирургические вмешательства на конечностях производились после соответствующей подготовки под интубационным наркозом.

У 3 больных контрольной группы после хирургических вмешательств проводилась пролонгированная ИВЛ, показанием к которой был сепсис – синдром с выраженной дыхательной недостаточностью, вызванной респираторным дистресс – синдромом, а также грубыми функциональными сдвигами со стороны сердечно-сосудистой системы, водно-электролитного обмена. Имели также место анемия, гиповолемия, синдром эндотоксемии, связанные с исходной патологией.

Помимо клинических данных при переводе больных на ИВЛ мы использовали критерии ОДН, совокупность которых объективно подтверждает необходимость перевода больных на аппаратную вентиляцию легких. Учитывая особенности интенсивной терапии и реанимации больных, находящихся на ИВЛ, многочисленность осложнений, могущих развиваться



при длительной ИВЛ, регламентацию лечебно-диагностических мероприятий и процедур проводили на основании общепринятых схем, дополненных в нашей клинике, которые отражены в таблице №3.3.

Проведенный нами анализ всех 48 больных при поступлении свидетельствовал о тяжелом состоянии, что обуславливалось основной патологией, признаками эндогенной интоксикации, анемией, гипо- и диспротеинемией. Представленная ниже таблица № 3.4. отражает клинко-биохимические показатели обследованных нами больных контрольной группы при поступлении в отделение хирургической реанимации, где для большей наглядности приведены пределы колебаний каждого случая.

Как видно из таблицы для всех больных при поступлении характерны анемия, гипоальбуминемия и диспротеинемия, о чем наглядно свидетельствовало снижение А/Г коэффициента. Ускорение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево свидетельствовали о воспалительном процессе. Что касается мочевины и креатинина, то средние значения их не выходили за пределы физиологической нормы. Однако, средние значения мочевины указывали на явную тенденцию к снижению, тогда как усредненные показатели креатинина приближались к максимальным физиологическим значениям. Это свидетельствовало об ослаблении мочевиносинтезирующей функции печени, на что указывали и повышенные значения аммиака в крови.

Тенденция к повышению средних значений креатинина в цельной венозной крови свидетельствует о напряжении (нарушении) концентрационной способности почек с возможным последующим развитием почечной недостаточности. Общеизвестно, что мочевина в основном образуется в печени. У больных, страдающих эндогенной интоксикацией, на различных этапах происходит распад белка в кишечнике с образованием  $\text{NH}_3$  и застоем в кишечнике, при катаболической стадии – происходит усиленный распад мышечного белка.

Кроме того, на этапе эндогенной интоксикации наблюдаются паталогические процессы в печени (метаболического характера), в результате чего дезинтоксикационная способность печени снижена (табл.3.3).

Таблица 3.3

Схема определения некоторых диагностических и лечебных мероприятий в процессе длительной ИВЛ.

1	Оценка степени сознания, цвета и влажности кожных покровов: в дневное время каждый час, в ночное-по показаниям;
2	Измерение А/Д, ЦВД, частоты пульса, аускультация легких: каждый час;
3	Мониторное наблюдение: постоянно;
4	Контроль параметров ИВЛ: каждый час;
5	Определение ЭРДС (эффективной растяжимости дыхательной системы): 5-6 раз в сутки и после каждого измерения параметров ИВЛ;
6	Определение газов и кЩС капиллярной крови: 2-3 раза в сутки и после каждого измерения параметров ИВЛ;
7	Определение газов, КЩС артериальной и смешанной венозной крови: в первые дни ИВЛ 2-3 раза в сутки, по мере улучшения состояния – через 1-2 дня;
8	Диурез, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма: ежедневно, при ухудшении состояния – по показаниям;
9	Рентгенография легких: в первые сутки, затем – по показаниям;
10	Цитобактериологическое исследование мокроты: каждые 3-4 дня;
11	Поворот больного: в дневное время каждый час, в ночное - каждые 2 часа;
12	Постуральный Дренаж: 3-4 раза в сутки по 30-40 минут;
13	Аспирация секрета из дыхательных путей, вибрационный массаж грудной клетки, "вспомогательный кашель": до и после каждого поворота, при показаниях - чаще;
14	Промывание дыхательных путей, фибробронхоскопия: по показаниям;
15	Ручная вентиляция легких: каждый час по 2-3 минуты;
16	Смена интубационной трубки: через день;
17	Смена трахестомической канюли: через 2-3 дня;
18	Кормление больного перорально или через зонд: 4-5 раз в сутки;
19	Парэнтеральное питание: постоянно (по показаниям);
20	Обработка полости рта: 4-5 раз в сутки;
21	Очистительная клизма: через день (по показаниям);
22	Промывание мочевого пузыря, если катетер постоянный: 3-4 раз в сутки;
23	Уход за респиратором (заливание воды в увлажнитель, опорожнение влагосборника): 2-3 раза в сутки.

Всё это приводит к увеличению концентрации аммиака в крови, что проявляется нейротоксическим эффектом с возможным развитием коматозного состояния.

Таким образом, больной, страдающий эндогенной интоксикацией при вышеуказанных нарушениях, является в известном смысле моделью развития аммиачной энцефалопатии. Однако, пределы колебаний каждого изучаемого

показателя с очевидностью свидетельствовали о значительных сдвигах. Так у 9 больных (18,7%) отмечены повышенные значения билирубина и сывороточных трансаминаз, что сопровождалось и клиническими проявлениями в виде печеночной энцефалопатии с субиктеричностью кожных покровов и склер с эксфолиациями на коже, зудом ее, увеличением печени в размерах. У 4 больных имели место признаки почечной недостаточности, которая проявлялась олигурией и гиперазотемией на фоне гиповолемии, эндотоксемии и централизации кровообращения. Этим больным экстракорпоральную детоксикацию не проводили, так как на фоне инфузионной терапии со стимуляцией диуреза удалось улучшить функцию почек, что проявлялось увеличением почасового диуреза и снижением показателей азотемии в динамике. (табл.3.4).

Таблица 3.4

Клинико-биохимические и волевические показатели больных первой группы при поступлении.

№ п\п	Исследуемые показатели	Нормальные значения	Средние значения	Пределы колебаний
1	Гемоглобин, г\л	130,0 – 160,0	102,4 ± 10,7	58,1 – 149,8
2	Гематокрит, %	36 – 48	32,0 ± 3,3	20,0 - 48,1
3	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,0 – 5,0	3,1 ± 1,4	1,5 – 6,0
4	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /мм <sup>3</sup>	4,0 – 9,0	11,4 ± 1,6	6,7 – 23,5
5	Палочкоядерные, %	1 – 6	8,1 ± 2,8	1 – 14
6	Сегментоядерные, %	47 – 72	68,3 ± 13,1	50 – 80
7	Лимфоциты, %	1,200 – 3,000	23,6 ± 3,9	12 – 41
8	СОЭ, мм/ч	2 – 15	28,7 ± 6,4	4 – 49
9	Общий белок, г/л	65 – 85	53,1 ± 5,6	46 – 80
10	А/Г	1 – 1,5	1,0 ± 0,3	0,7 – 1,3
11	Мочевина, ммоль/л	2,3 – 8,3	5,3 ± 2,0	4,1 – 14,7
12	Аммиак, ммоль/л	0,94	1,36 ± 0,02	0,87 – 1,42
13	Креатинин, мкмоль/л	56 – 105	99,4 ± 9,7	60,4 – 230,4
14	Билирубин, мкмоль/л	До 20,0	27,7 ± 4,5	10,6 – 39,1
15	АСТ, ммоль/л	0,42 – 0,48	1,3 ± 0,1	0,05 – 3,0
16	АЛТ, ммоль/л	0,48 – 0,68	1,7 ± 0,2	0,1 – 6,9
17	МСМ, оптич. ед.	0,22 - 0,26	0,31 ± 0,03	1,32 – 3,76
18	ОЦК, мл/кг	60 – 70	41,9 ± 6,3	34,3 - 64,4
19	ОЦП, мл/кг	30 – 40	22,5 ± 3,5	16,7 – 39,2
20	ОЦЭ, мл/кг	25 - 30	19,4 ± 2,8	14,1 – 25,5

Так же для больных этой группы было характерно снижение объема циркулирующей крови на 33%, объема циркулирующей плазмы - на 42% и объема циркулирующих эритроцитов - на 21%.

Таким образом, помимо расстройств гликемии общими проявлениями для всех обследованных больных были: анемия, гипо- и диспротеинемия; гиповолемия за счет снижения обоих ингредиентов, в большей степени плазменного объема, эндотоксемия, воспаление.

Параллельное изучение гемостаза свидетельствовало о значительном его нарушении. Приведенная таблица №3.5. отражает эти изменения, где для сравнения приводим нормальные значения изучаемых параметров (табл.3.5).

Таблица 3.5

## Показатели гемостаза больных 1 группы.

Изучаемые показатели значения	Нормальные значения	Средние значения	Пределы колебаний
1.Длительность кровотечения, мин	3-4	1,4±0,8	0,8-2,6
2.Время свертывания цельной крови, мин	5-8	н.2,5±0,7 к.3,3±0,5	2,1-3,2 2,9-4,1
3.Тромботест, сек	44-55	22,4±4,5	16-31
4.Протромбиновый индекс, %	70-100	104,1±13,9	88-130
5.Время рекальцификации, сек	80-120	72,7±4,0	54-78
6.Фибриноген, г/л	2-4	6,5±0,3	3,1-7,2
7.Толерантность к гепарину, сек	420-800	160,3±14,0	120-300
8.Агрегация тромбоцитов, сек.	10-60	20,9±3,1	15-65
9.Продукты деградации фибрина мг/мл	8	9,3 ± 1,6	4,7 – 14,9

Примечание: н – начало свертывания., к – конец свертывания.

Как видно из таблицы №3.5, для всех больных характерны отклонения от нормы показателей гемостаза, которые проявляются активацией свертывающей системы крови - ускорение свертывания крови, повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина с одновременной тенденцией к снижению протромбинового индекса. Все указанные с очевидностью свидетельствует о имеющем месте у подобных больных синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС - синдром) в стадии I – II (по М.С. Мачабели) [68]. Последний не

манифестировал у больных, поэтому в абсолютном большинстве случаев практически не осуществлялась его коррекция.

Приведенные изменения со стороны гемостаза косвенно могли служить указанием нарушения функции печени, ответственных за коагуляцию. Помимо самого СД, СЭИ в констатированных нами нарушениях немаловажная роль принадлежит исходной хирургической патологии, имеющей воспалительный характер и объему оперативного вмешательства. Мы обратили внимание на то, что чем тяжелее исходное заболевание и обширнее хирургическое вмешательство, тем резче выражены изменения со стороны показателей свертывания крови.

В таблице №3.6. приведены значения центральной и системной гемодинамики у больных 1 – группы при поступлении в стационар.

Из представленных данных не трудно заметить, что у всех больных контрольной группы имело место снижение разовой производительности сердца, хотя минутная производительность оставалась на нормальных значениях исключительно в результате тахикардии. Значения ЦВД в сочетании с приведенными выше значениями ОЦК и его ингредиентов свидетельствовали о гиповолемии у них, в ответ на которую организм реагировал повышением тонуса резистивных сосудов, о чем свидетельствовали значения КИТ. Однако несмотря на это, ОПСС у данной категории больных имел тенденцию к снижению за счет уменьшения сопротивления на уровне пре – и посткапиллярных сфинктеров. Все указанные свидетельствует о децентрализации кровообращения у больных 1 – группы, что и требовало осуществления коррекции.

Параллельное исследование печеночного кровотока (реогепатография) у 27 больных 1 – группы и функционального состояния гепатоцитов у 22 больных (гепатосцинтиграфия) констатировали следующие данные, приведенные в табл. 3.6.

Показатели ЦГ, САД, ОПСС у больных контрольной группы при поступлении (n = 48)

№	Показатели	При поступлении
1	УИ, мл/м <sup>2</sup>	41,7 ± 2,4
2	ЧСС, в мин	103,2 ± 3,8
3	СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	4,30 ± 0,21
4	КИТ	79,4 ± 0,9
5	САД, мм.рт.ст	98,4 ± 2,7
6	ОПСС, дин/см. сек <sup>-5</sup>	1050,3 ± 21,3
7	ЦВД, мм.вод. ст.	43,3 ± 4,7

Представленные в таблице данные с очевидностью свидетельствуют об изменениях, происходящих в печеночном кровотоке и метаболизме гепатоцитов.

Данные РГГ выявляли следующие изменения печеночной гемодинамики: укорачивалась анакрота, уменьшались угол ее наклона, реографический индекс и амплитуда.

У всех обследованных больных этой группы отмечены снижение РСИ и РДИ на 10,6 и 5,9% соответственно относительно нормальных значений этих показателей. Длительность подъема анакроты и спуска катакроты у них снижались соответственно на 13,9 и 2,3%. Показатель  $\alpha$ , составив в среднем  $0,076 \pm 0,003$ , был ниже нормы на 48,2%.

Приведенные изменения РГГ свидетельствуют о снижении кровенаполнения печени у больных с СД, осложненного синдромом ДС, повышении сопротивления в ее периферическом сосудистом русле. Снижение отношения анакроты и катакроты свидетельствует о преимущественном изменении притока крови к печени по системе а. hepatica. Что касается функционального состояния гепатоцитов, то представленные данные гепатосцинтиграфии с очевидностью свидетельствуют о снижении общего клиренса технеция <sup>99m</sup> целиком за счет снижения печеночного клиренса. (табл.3,7).

Показатели реогепатографии и гепатосцинтиграфии у больных 1 – группы при поступлении

№	Показатели	Значения
1	РДИ	$0,608 \pm 0,023$
2	РСИ	$1.002 \pm 0,017$
3	$\alpha$ , с	$0,076 \pm 0,003$
4	$\beta$ , с	$0,738 \pm 0,101$
5	$\alpha/\beta$	$0,102 \pm 0,003$
6	Общий клиренс	$0,36 \pm 0,02$
7	Доля печени, в %	$84,3 \pm 0,9$
8	Доля селезенки, в %	$4,8 \pm 0,7$
9	Печеночный клиренс	$0,37 \pm 0,02$
10	Коэффициент ретенции в крови	$0,71 \pm 0,03$
11	Коэффициент ретенции в печени	$1,50 \pm 0,07$
12	Индекс печеночного захвата	$2,48 \pm 0,10$

Некоторые повыщения значений селезеночного клиренса не компенсируют пониженный печеночный клиренс, в связи с чем, общий клиренс остается заниженным. О расстройствах метаболизма гепатоцитов отчетливо свидетельствуют и заниженные данные коэффициента ретенции технеция в печени и индекса печеночного захвата. Гепатография констатировала некоторое замедление накопления препарата в гепатоцитах, удлинение времени плато и замедление срока выведения радионуклида в кишечник. На сканограммах отмечено снижение интенсивности накопления РФП (радиофармпрепарат) и неравномерность текстуры изображения. Отмеченные изменения находились в прямой зависимости от степени эндотоксемии и выраженности основного процесса.

Снижение (иногда резкое) накопления изотопа, наличие очагов с отсутствием накопления, указывали на функциональные и структурные нарушения печени, вызванные СД и гнойной инфекцией.

Повышенные значения показателей эндотоксемии и, в частности, аммиака в крови с выявленными расстройствами печеночного кровотока и метаболизма гепатоцитов настоятельно требовали оценки функционального состояния ЦНС.

Всем больным контрольной группы было проведено исследование двух психометрических тестов (тест связи чисел и тест линии).

Из 48 больных 1 – группы у 9 больных были констатированы положительные значения психометрических тестов, указывающие на наличие печеночной энцефалопатии (ПЭ). При сопоставлении результатов психометрических тестов у них с показателями аммиака в крови, отмечена прямопропорциональная зависимость (наивысшие значения аммиака в крови и наивысшее количество баллов с отрицательными значениями > 2).

Приведенные выше данные, характеризующие больных контрольной группы, свидетельствуют в целом о тяжести их состояния, связанной с СД, осложненным ГНПС, эндотоксемией с расстройствами функции органов и систем организма (гемостаз, эндотоксемия, система кровообращения, ЦНС, печеночные функции) с развитием у некоторых больных признаков ПЭ.

Указанным больным помимо коррекции гликемии проводилась посиндромная и симптоматическая интенсивная терапия, основными направлениями в которых были:

1. Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ), направленная на купирование выявленных расстройств водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, диспротеинемии и замещение энергетических затрат организма.
2. Детоксикация, осуществляемая путем ИТТ и стимуляции диуреза.
3. Оксигенотерапия.
4. Улучшение реологических свойств крови (реополиглюкин, рефортан, альбумин, гепарин или фраксипарин) под контролем времени свертывания крови.
5. Антибактериальная терапия.
6. Иммуностимулирующая терапия.
7. Коррекция расстройств кровообращения и дыхания.

Больных этой группы в раннем послеоперационном периоде обезболивали наркотическими анальгетиками в среднем 2 раза в сутки. Так же использовались



анальгин и баралгин каждые 6 часов. Дозировка этих препаратов зависела от объема и травматичности оперативного вмешательства, выраженности болевого синдрома.

Данные клинико-биохимических и волевических показателей у больных контрольной группы, получавших традиционную терапию при выписке приведены в нижеследующей таблице.

Как видно из таблицы №3.8. абсолютное большинство клинико-биохимических показателей крови при выписке, мало чем отличались от таковых при поступлении (табл.3,8).

Таблица 3.8

Клинико – биохимические и волевические показатели больных первой группы при поступлении и после лечения.

№ п\п	Изучаемые показатели	Нормальные значения	При поступлении	После лечения	P
1	Гемоглобин, г/л	130,0 – 160,0	102,4 ± 10,7	104,9 ± 7,3	> 0,05
2	Гематокрит, %	36 – 48	32,0 ± 3,3	32,8 ± 1,7	> 0,05
3	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,0 – 5,0	3,1 ± 1,4	3,2 ± 0,9	> 0,05
4	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /мм <sup>3</sup>	4,0 – 9,0	11,4 ± 1,6	7,2 ± 1,0	< 0,05
5	Палочкоядерные, %	1 – 6	8,1 ± 2,8	6,2 ± 1,1	> 0,05
6	Сегментоядерные, %	47 – 72	68,3 ± 13,1	66,9 ± 7,3	> 0,05
7	Лимфоциты, %	1,200 – 3,000	23,6 ± 3,9	26,9 ± 2,1	> 0,05
8	СОЭ, мм/ч	2 – 15	28,7 ± 6,4	13,4 ± 2,7	< 0,05
9	Общий белок, г/л	65 – 85	53,1 ± 5,6	53,7 ± 3,4	> 0,05
10	А/Г	1 – 1,5	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2	> 0,05
11	Мочевина, моль/л	2,3 – 8,3	5,3 ± 2,0	4,9 ± 0,7	> 0,05
12	Аммиак, моль/л	0,94 ± 0,04	0,36 ± 0,02	0,86 ± 1,71	< 0,05
13	Креатинин, мкмоль/л	56 – 105	99,4 ± 9,7	87,1 ± 4,3	> 0,05
14	Билирубин, мкмоль/л	До 20,0	25,7 ± 4,5	15,6 ± 2,4	< 0,05
15	АСТ, ммоль/л	0,42 – 0,48	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,2	> 0,05
16	АЛТ, ммол/л	0,48 – 0,68	1,7 ± 0,2	1,3 ± 0,3	> 0,05
17	МСМ, оптич. ед.	0,22 -0,26	2,19 ± 0,34	1,01 ± 0,14	< 0,05
18	ОЦК, мл/кг	60 – 70	41,9 ± 6,3	62,4 ± 3,7	< 0,05
19	ОЦП, мл/кг	30 – 40	22,5 ± 3,5	41,7 ± 2,6	< 0,05
20	ОЦЭ, мл/кг	25 - 30	19,4 ± 2,8	20,7 ± 1,1	> 0,05

Примечание: достоверность приведено относительно данных при поступлении.

Продолжала отмечаться умеренная анемия, статистически достоверно снижались лейкоциты и СОЭ. Продолжала иметь место умеренная гипопропротеинемия, несмотря на проводимую корригирующую терапию.

Достоверно снижался уровень аммиака в крови. Интересными, на наш взгляд, были показатели азотистых шлаков в крови при выписке. Они не выходили за рамки нормальных физиологических значений но, если показатели креатинина находились ближе к максимальным значениям, то значения мочевины были на относительно низких цифрах (учитывая данные аммиака в крови) и ниже исходных данных.

Статистически достоверно было снижение уровня билирубина. Что касается концентрации сывороточных трансаминаз крови, то и при выписке, несмотря на удовлетворительное состояние пациентов, они лишь намечали тенденцию к снижению, оставаясь выше нормальных значений. Определение МСМ свидетельствовало о достоверном снижении интоксикации относительно исхода, но уровень их оставался значительно выше физиологической нормы.

Проведенная нами в процессе терапии, коррекция волевических показателей способствовала нормализации ОЦК целиком за счет плазменного объема.

Показатели системы кровообращения у больных данной группы после проведенной терапии приведены в таблице № 3.9.

Представленные данные с очевидностью свидетельствуют о положительных сдвигах в системе кровообращения, произошедших у больных после проведенной терапии. В целом режим кровообращения оставался в пределах нормодинамии. Несколько повысилась разовая производительность сердца ( $p > 0,05$ ), хотя минутная производительность оставалась на прежних значениях за счет достоверного снижения ЧСС. При выписке еще имела место умеренная тахикардия, связанная с описанными выше анемией, умеренной эндогенной интоксикацией.

В целом отмечена тенденция к снижению периферического сосудистого сопротивления, но достоверным оказалось лишь снижение тонуса резистивных (табл.3,9)..

Сравнительные данные показателей ЦГ, САД, ОПСС у больных контрольной группы при поступлении и после лечения (n = 48)

№	Показатели	При поступлении	После лечения	P
1	УИ, мл/м <sup>2</sup>	41,7 ± 2,4	45,9 ± 1,9	> 0,05
2	ЧСС, в мин	103,2 ± 3,8	92,0 ± 2,7	< 0,05
3	СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	4,30 ± 0,21	4,22 ± 0,19	> 0,05
4	КИТ	79,4 ± 0,9	76,0 ± 0,7	< 0,05
5	САД, мм.рт.ст	98,4 ± 2,7	90,1 ± 2,3	< 0,05
6	ОПСС, дин/см, сек <sup>-5</sup>	1050,3 ± 21,3	1001,4 ± 30,7	> 0,05
7	ЦВД, мм. вод. ст.	43,3 ± 4,7	58,4 ± 3,9	< 0,05

сосудов, о чем свидетельствовали значения КИТ и САД.. Некоторое повышение ЦВД относительно исхода косвенно свидетельствовало о коррекции дефицита ОЦК.

Показатели гемостаза у больных контрольной группы при выписке приведены в таблице № 3.10.

Представленные данные свидетельствуют о произошедших сдвигах в системе гемостаза у больных контрольной группы после проведения им традиционной терапии. Достоверно снижался уровень ПТИ, хотя и при выписке он был на верхней границе нормы. Статистически значимо было снижение концентрации фибриногена в крови после проведенной терапии, что указывало на угасание воспалительной реакции организма. Характеризуя в целом состояние гемостаза у больных контрольной группы при выписке, можно отметить остающуюся у них активность свертывающей системы крови.

Что касается функционального состояния печени и данных реогепаатографии и гепатосцинтиграфии у больных данной группы при выписке, то они приведены в таблице № 3.11.

Анализируя приведенные в таблице данные, характеризующие печеночный кровоток и функциональное состояние гепатоцитов у больных контрольной группы, нетрудно заметить, что традиционная терапия не

приводит к улучшению печеночного кровотока, что, естественно, и сказывается на функциональном состоянии гепатоцитов (табл.3,10).

Таблица 3.10.

## Показатели гемостаза больных 1 группы до и после лечения

Исследуемые показатели значения	При поступлении	Показатели после лечения	P
1.Длительность кровотечения, мин	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,4	> 0,05
2.Время свертывания цельной крови, мин	н.2,5 ± 0,7 к.3,3 ± 0,5	н.2,3 ± 0,5 к.3,7 ± 0,6	> 0,05
3.Тромботест, сек	22,4 ± 4,5	32,7 ± 5,0	> 0,05
4.Протромбиновый индекс, %	124,1 ± 13,9	92,1 ± 4,8	< 0,05
5.Время рекальцификации, сек	72,7 ± 4,0	81,4 ± 5,1	> 0,05
6.Фибриноген, г/л	6,5 ± 0,3	3,9 ± 0,5	< 0,05
7.Толерантность к гепарину, сек	160,3 ± 14,0	284,9 ± 21,2	< 0,05
8.Агрегация тромбоцитов, сек.	20,9±3,1	19,7 ± 1,9	> 0,05
9.Продукты деградации фибрина мг/мл	9,3 ± 1,6	8,5 ± 0,6	> 0,05

Данные гепатосцинтиграфии оставались на прежних цифрах.

Таблица 3.11

## Показатели реогепатографии и гепатосцинтиграфии у больных 1 – группы при поступлении и после лечения

№	Показатели	Значения при поступлении	Значения после лечения	P
1	РДИ	0,608 ± 0,023	0,599 ± 0,017	> 0,05
2	РСИ	1.002 ± 0,017	0.918 ± 0,020	> 0,05
3	α, с	0,076 ± 0,003	0,074 ± 0,002	> 0,05
4	β, с	0,738 ± 0,101	0,737 ± 0,090	> 0,05
5	α/β	0,102 ± 0,003	0,100 ± 0,022	> 0,05
6	Общий клиренс	0,36 ± 0,02	0,34 ± 0,01	> 0,05
7	Доля печени, %	84,3 ± 0,9	85,7 ± 1,0	> 0,05
8	Доля селезенки, %	4,8 ± 0,7	4,9 ± 0,8	> 0,05
9	Печеночный клиренс	0,37 ± 0,02	0,36 ± 0,01	> 0,05
10	Коэффициент ретенции в крови	0,71 ± 0,03	0,70 ± 0,02	> 0,05
11	Коэффициент ретенции в печени	1,50 ± 0,07	1,49 ± 0,04	> 0,05
12	Индекс печеночного захвата	2,48 ± 0,10	2,43 ± 0,08	> 0,05

Из 48 больных умерло 9 больных (18,7%). Анализ летальных исходов показал, что у всех умерших больных причиной смерти явилось основное заболевание, сопровождающееся острой печеночно-почечной недостаточностью, что было обусловлено развитием декомпенсации функции жизненно важных органов, и поздним обращением в клинику. Из них у 2 умерших диагностирована сердечно – легочная недостаточность, с развитием отека легких, у 7 диагностировалась ОППН декомпенсированная стадия, развившаяся на фоне СД, осложненного синдромом «диабетическая стопа», которые не были купированы указанной выше консервативной интенсивной терапией.

#### Р Е З Ю М Е.

Приведенные данные с очевидностью свидетельствуют о тяжелом течении синдрома ДС при декомпенсированном СД с выраженными полиорганными расстройствами, несмотря на частую высокую ампутацию нижней конечности. Развивающийся в результате исходной патологии и ишемии конечности синдром эндогенной интоксикации и приводит к генерализации процесса с поражением органов и систем - мишеней. Одним из наиболее часто поражаемых органов при СД, осложненном синдромом «ГНПНК», является печень, страдающая как от вовлечения в патологический процесс ее сосудистой системы, характерной для СД, так и от гнойно-септического осложнения, такого как «диабетическая стопа» с выраженным синдромом эндотоксемии, а также от проводимой терапии (операция, анестетики, антибиотики и другие лекарственные препараты, используемые в терапии), которая как непосредственно, так и опосредованно влияет на различные печеночные функции. Этот факт нельзя не учитывать в комплексной терапии таких осложнений СД, как гнойно-некротические поражения нижних конечностей. Надо полагать, что мониторинг кровообращения и функции печени у подобного контингента больных позволит оперативно регистрировать происходящие расстройства их путем своевременного использования в терапии средств, улучшающих печеночный

кровоток, гепатопротекторов и средств, положительно воздействующих на ишемический каскад (блокаторы трансаминазной активности и свободного радикального окисления), способен улучшить общие результаты лечения подобного контингента больных. Именно это и явилось предметом наших дальнейших исследований.

## Глава 4

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОЙ ЕПАТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ГНПНК ОСНОВНОЙ ГРУППЫ.

Вторую исследуемую группу составили 54 больных (основная группа) у которых традиционная (описанная выше) терапия, учитывая степень и тяжесть поражения печени, дополнялась использованием в лечении гепатопротекторов и препаратов, купирующих и препятствующих развитию септического каскада. Печень при «синдроме ДС» подвергается массивному и всестороннему воздействию (поражение сосудистой системы, вызванное СД, эндотоксемия, связанная с ГНПНК и значительная лекарственная агрессия). И надо полагать, нарушение функции указанного органа у больных с тяжелыми проявлениями «синдрома ДС» значительно усложняет клиническое течение последнего, ухудшая результаты его.

Возраст больных данной группы был в пределах от 12 до 67 лет, в среднем  $34,1 \pm 5,5$  лет. Из них 39 мужчин и 15 женщин.

У всех больных 2 группы имел место синдром эндогенной интоксикации, что подтверждалось клинически, повышением уровня молекул средней массы в крови, изменением количества и состава лейкоцитов. Значения гемоглобина колебались в пределах от 56 до 140 г/л. У половины больных количество эритроцитов укладывалось в нормальные значения. Так же для больных второй группы были характерны гипопропротеинемия со снижением А/Г коэффициента, повышение показателей азотемии и билирубина, ускорение СОЭ.

Таблица 4.1. отражает продолжительность диабетического анамнеза до развития ДС. (табл.4,1).

## Продолжительность диабетического анамнеза до развития ДС

Диабетический анамнез (лет)	Число больных	В %
0 (не знавшие о наличии СД)	6	11,1 ± 1,6
До года	10	18,5 ± 1,8
1-3	11	20,4 ± 2,3
4-5	16	29,6 ± 3,2
6-10	6	11,1 ± 1,6
>11	5	9,3 ± 1,2
Всего	54	100

Из указанной таблицы нетрудно заметить что, подавляющее большинство больных (70,4%) имело «солидный стаж» сахарного диабета. При сопоставлении этих данных с таковыми контрольной группы, во второй группе продолжительность СД была длиннее. Нами проведен анализ продолжительности ГНПС и характер гангренизации стопы. Из обследованных 54 больных этой группы у 11 больных (20,4%) имела место «сухая» гангрена пальцев и стопы. У оставшихся 79,6%, гангрена носила влажный характер с присоединившейся инфекцией.

Нижеследующая таблица № 4.2. отражает продолжительность ГНПС у больных основной группы до поступления в клинику, где для сравнения приведены аналогичные сведения контрольной группы (табл. 4.2).

Таблица 4.2.

## Продолжительность ГНПС до поступления в клинику больных исследуемой группы.

№ п\п	Продолжительность ГНПС (сутки)	Число больных (%)	
		Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 48)
1	1 – 7	1 (1,8%)	2 (4,2%)
2	8 – 14	9 (16,7%)	11 (22,9%)
3	14 – 21	13 (24,1%)	15 (31,3%)
4	21 – 30	12 (22,2%)	6 (12,5%)
5	31 – 60	17 (31,5%)	13 (27,0%)
6	>61	2 (3,7%)	1 (2,1%)
7	всего	54 (100%)	48 (100%)

Сравнительная характеристика продолжительности ГНПС до поступления в стационар оказалась явно не в пользу больных основной



группы, где значительно преобладали пациенты со сроками ГНПС, превышающие 3 и более недель, что и приводило к более выраженной тяжести состояния при поступлении.

Общее состояние больных данной группы было более тяжелым по клиническим проявлениям и показателям клинико-биохимических анализов, выраженности эндогенной интоксикации и длительности гнойно-некротического поражения конечности, выраженности ПЭ, о чем свидетельствует приведенная ниже таблица №.4.3.

Таблица 4.3

Клинико-биохимические показатели крови у больных  
второй группы при поступлении

№ п\п	Исследуемые показатели	Контрольная группа (n = 48)	Основная группа (n = 54)	Пределы колебаний	P
1	Гемоглобин, г/л	102,4 ± 10,7	92,1 ± 4,3	58,1 – 149,8	> 0,05
2	Гематокрит, %	32,0 ± 3,3	38,4 ± 3,7	20,0 - 48,1	> 0,05
3	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,1 ± 1,4	3,6 ± 0,9	1,5 – 6,0	> 0,05
4	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /мм <sup>3</sup>	11,4 ± 1,6	12,4 ± 2,7	6,7 – 23,5	> 0,05
5	Палочкоядерные, %	8,1 ± 2,8	10,6 ± 1,4	1 – 14	> 0,05
6	Сегментоядерные, %	68,3 ± 13,1	72,0 ± 5,3	50 – 80	> 0,05
7	Лимфоциты, %	23,6 ± 3,9	17,1 ± 2,0	12 – 41	> 0,05
8	СОЭ, мм/ч	28,7 ± 6,4	26,9 ± 7,3	4 – 49	> 0,05
9	Общий белок, г/л	53,1 ± 5,6	54,2 ± 3,0	46 – 80	> 0,05
10	А/Г	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,7 – 1,3	> 0,05
11	Мочевина, ммоль/л	5,3 ± 2,0	6,2 ± 1,7	4,1 – 14,7	> 0,05
12	Аммиак, ммоль/л	1,36 ± 0,02	1,54 ± 0,04	0,86 – 1,71	< 0,05
13	Креатинин, мкмоль/л	99,4 ± 9,7	106,0 ± 8,2	60,4 – 230,4	> 0,05
14	Билирубин, мкмоль/л	25,7 ± 4,5	27,1 ± 3,2	10,6 – 39,1	> 0,05
15	АСТ, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,2	0,05 – 3,0	> 0,05
16	АЛТ, ммоль/л	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,3	0,1 – 6,9	> 0,05
17	МСМ, оптич. ед.	0,31 ± 0,03	0,38 ± 0,04	1,32 – 3,76	> 0,05
18	ОЦК, мл/кг	41,9 ± 6,3	40,1 ± 3,3	34,3 - 64,4	> 0,05
19	ОЦП, мл/кг	22,5 ± 3,5	18,4 ± 2,0	16,7 – 39,2	> 0,05
20	ОЦЭ, мл/кг	19,4 ± 2,8	21,7 ± 1,3	14,1 – 25,5	> 0,05

Примечание: достоверность приведена относительно данных при поступлении.

Больным данной группы по соответствующим показаниям осуществлялись хирургические вмешательства по поводу «ДС» в

соответствии со степенью выраженности ишемии и характера гангренизации стопы. (табл.4,3).

В таблице .4.4. приведен характер хирургических вмешательств по поводу синдрома «ДС», осуществленных больным второй группы, где для сравнения приводим подобные сведения в контроле. (табл.4,4)..

Таблица 4.4.

#### Характер хирургических вмешательств

№ пп	Характер вмешательств	Число больных (%)	
		Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 48)
1	Ампутация стопы по Шарпу	9 (16,7%)	4 (8,3%)
2	Ампутация пальцев стопы	8 (14,8%)	2 (4,2%)
3	Некрэктомия	4 (7,4%)	1 (2,1%)
4	Ампутация конечности (высокая)	33 (61,1%)	41 (85,4%)
	Всего	54 (100%)	48 (100%)

Из приведенных в таблице данных видно, что в указанной группе больных было выполнено больше экономных оперативных вмешательств и значительно меньше высоких ампутации нижних конечностей, что нами связывается с особенностями проводимой нами локальной и общей интенсивной терапии.

Несмотря на это 23 больных были переведены на ИВЛ в послеоперационном периоде в связи с нарастанием дыхательной недостаточности. Причинами дыхательной недостаточности были пневмония (7), нарушение трахеобронхиальной проходимости (1), ателектазы (2), отек легких (2), острая сердечно-сосудистая (3), и полиорганная недостаточность (6), с церебральными осложнениями в виде токсической энцефалопатии (1) и отека мозга (2). Часто имело место сочетание вышеперечисленных двух (17 больных) и более (6 больных) причин. Все указанные признаки развивались на фоне анемии, гиповолемии, дисгидрии, электролитных расстройств, гипо-, диспротеинемии и эндогенной интоксикации.

41 больному основной группы осуществлялась длительная внутриартериальная катетерная терапия (ДВАКТ), описанная нами в разделе «материал и методы исследования».

Из представленных в таблице данных не трудно заметить, что клинико-биохимические показатели крови больных по группам в основном своем не имели достоверного отличия, кроме показателя аммиака, который у больных второй группы на 13,2% оказался статистически значимо выше, чем в контроле.

Однако, более детальный анализ представленных в таблице № 4.3. данных все же дает возможность говорить о более значимых тенденциях у больных основной группы к анемии, накоплению азотистых шлаков в крови. Более выраженными были у них признаки воспаления с тенденцией к лимфопении, косвенно свидетельствующей об истощении иммунного статуса. Более выраженной у больных основной группы была и гиповолемия с преимущественным снижением плазменного объема, что и объясняет значительно завышенные средние значения  $Hb$  и  $Ht$  у них, относительно удовлетворительные показатели общего белка в крови.

В представленной ниже таблице № 4.5. даны значения ЦГ, САД, и ОПСС у больных основной группы при поступлении, где для сравнения приводятся соответствующие показатели контрольной группы.

Анализируя представленные данные, можно утверждать, что изучаемые показатели ЦГ и общего сосудистого сопротивления по группам не имели практической разницы. Однако и здесь прослеживаются отрицательные тенденции у больных основной группы, выражающиеся в снижении разовой производительности сердца, повышении тахикардии и общего сосудистого сопротивления как на уровне резистивных сосудов (системы высокого давления), о чем свидетельствует КИТ и САД, так и на капиллярном уровне (системе низкого давления – пре – и посткапиллярные сфинктеры, венулы, вены), о чем свидетельствует ОПСС в целом.

Таблица № 4.6. характеризует состояние гемостаза у больных второй группы при поступлении, где для сравнения приводим эти же значения у больных контрольной группы (табл.4,5).

Таблица 4.5.

Сравнительные данные показателей ЦГ, САД, ОПСС у больных контрольной и исследуемой групп при поступлении

№	Показатели	Исследуемая группа	Контрольная группа	P
1	УИ, мл/м <sup>2</sup>	34,7 ± 1,2	35,6 ± 2,4	> 0,05
2	ЧСС, в мин	107,1 ± 4,0	103,2 ± 3,8	> 0,05
3	СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,72 ± 0,19	3,67 ± 0,21	> 0,05
4	КИГ	80,0 ± 0,6	79,4 ± 0,9	> 0,05
5	САД, мм.рт.ст	101,6 ± 3,1	98,4 ± 2,7	> 0,05
6	ОПСС, дин/см, сек <sup>-5</sup>	1173,4 ± 19,8	1150,3 ± 21,3	> 0,05
7	ЦВД, мм. вод. ст.	36,1 ± 2,2	43,3 ± 4.7	> 0,05

Из представленных данных видно, что у больных основной группы более выражены изменения в системе гемостаза относительно контрольной группы. Тенденции к повышению ПДФ, статистически значимое повышение у них агрегационной способности тромбоцитов, толерантность к гепарину, тенденция к снижению уровня фибриногена в крови, несмотря на явные признаки воспаления (ДС), все это может свидетельствовать о наличии у них признаков ДВС – синдрома без клинической манифестации последнего.

Практически у абсолютного большинства больных второй группы (39) нами в процессе обследования их при поступлении были отмечены признаки ПЭ разной степени выраженности

У 26 из них отмечен несоответствующий обстановке эмоциональный статус виде: снижения активности и способности к концентрации внимания, умеренной апатии, замедления психических реакции и речи. Иногда имела место эйфория с психомоторным возбуждением, реже агрессивность, снижение умственной способности (нарушение арифметического счета), расстройства сна (сонливость днем, бессонница по ночам). Все указанные проявления нами рассматривались в качестве продрома ПЭ, вызванного

основной патологией, СЭИ с нарушением функционального состояния печени (табл.4.6).

Таблица 4.6.

Сравнительные показатели гемостаза больных исследуемой и контрольной группы при поступлении.

Изучаемые показатели значения	Контрольная группа	Исследуемая группа	P
1.Длительность кровотечения, мин	1,4 ± 0,8	1,1 ± 0,3	> 0,05
2.Время свертывания цельной крови, мин	н.2,5 ± 0,7 к.3,3 ± 0,5	н.1,7 ± 0,3 к.3,1 ± 0,4	> 0,05
3.Тромботест, сек	22,4 ± 4,5	26,3 ± 1,7	> 0,05
4.Протромбиновый индекс, %	124,1 ± 13,9	92,9 ± 9,7	< 0,05
5.Время рекальцификации, сек	72,7 ± 4,0	76,6 ± 3,4	> 0,05
6.Фибриноген, г/л	6,5 ± 0,3	5,3 ± 0,3	< 0,05
7.Толерантность к гепарину, сек	160,3 ± 14,0	241,2 ± 17,4	< 0,05
8.Агрегация тромбоцитов, сек.	20,9±3,1	30,7 ± 2,9	<0,05
9.Продукты деградации фибрина мг/мл	9,3 ± 1,6	10,9 ± 0,4	> 0,05

Примечание: н – начало свертывания., к – конец свертывания.

У 12 больных этой группы выявлялись более глубокие неврологические и клинические нарушения. Больные совершали бесцельные стереотипные движения, были крайне неопрятными, агрессивными к мед. персоналу. Были более выражены сонливость и бессонница, нарушения речи. У всех этих больных отмечен “хлопающий” тремор (астерикс).

Все указанные проявления укладывались во II – стадию ПЭ (С. Д. Подымова) [82].

У одного больного признаки ПЭ укладывались в III – степень, сопровождаясь дезориентацией во времени и пространстве, спутанностью сознания, нечеткой речью, гиперрефлексией, тахипноэ.

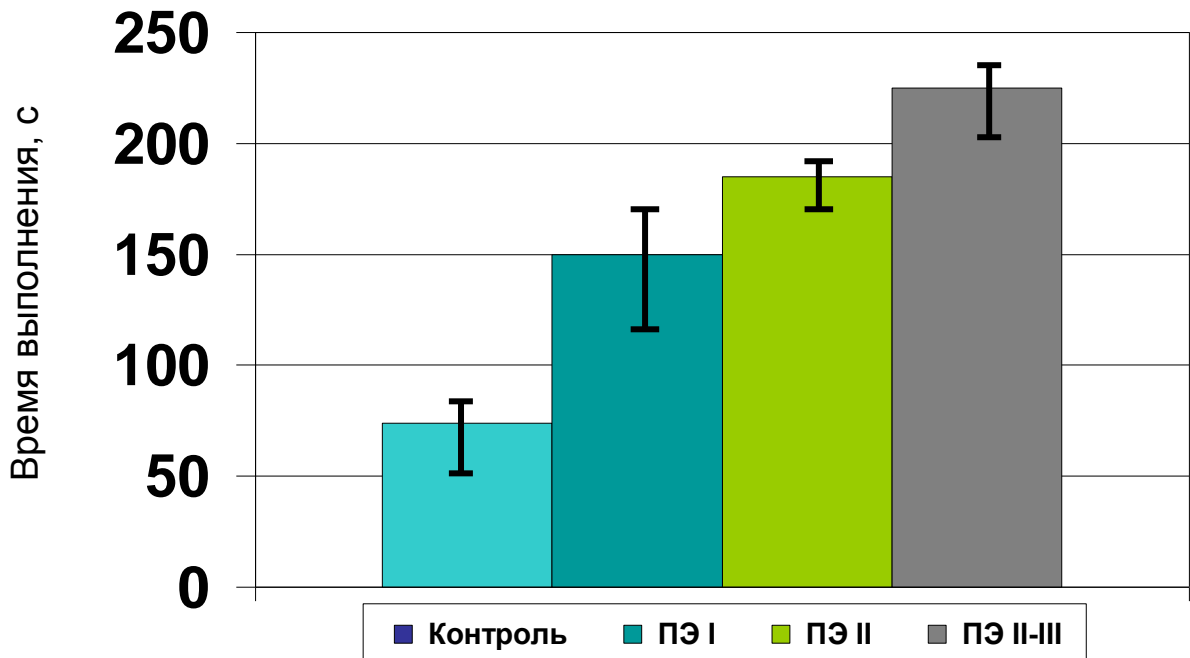
Степень выраженности ПЭ прямо коррелировала со сроками ГНПС, уровнем МСМ и аммиака в крови, а также степенью нарушений функции печени, выявляемой радионуклидными исследованиями.

Проведенная нами балльная оценка психометрических тестов у 38 из 39 указанных выше больных отражена на следующих диаграммах.

Контролем служили 10 лиц (мед персонал), не имевших болезней печени, органических заболеваний мозга и энцефалопатии.

Диаграмма 4.1.

Показатели психометрических тестов основной группы



Приведенная диаграмма с достоверностью демонстрирует ухудшение показателей психометрических тестов у больных основной группы относительно контроля уже в I стадии ПЭ.

Представленная ниже таблица № 4.7. отражает значение показателей реогепаатографии и гепатосцинтиграфии, полученные нами у больных второй группы при поступлении, где для сравнения приводим эти же показатели контрольной группы.

При гепатографии отмечено замедление накопления препарата в гепатоцитах, удлинение времени плато и замедление сроков выведения радионуклида в кишечник. На сканограммах отмечалось снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата (РФП), неравномерности текстуры изображения. Приведенные в таблице данные наглядно свидетельствуют о возможностях использования вышеуказанных

радионуклидных тестов для объективной оценки выраженности поражения печени и тяжести процесса (табл.4,7).

Таблица 4.7.

Сравнительные показатели реогепаатографии и гепатосцинтиграфии  
по группам

№	Показатели	Контрольная группа (n = 48)	Исследуемая группа (n =54)	P
1	РДИ	0,608 ± 0,023	0,611 ± 0,032	> 0,05
2	РСИ	1,002 ± 0,017	1,012 ± 0,013	> 0,05
3	α, с	0,076 ± 0,003	0,079 ± 0,005	> 0,05
4	β, с	0,738 ± 0,101	0,741 ± -,104	> 0,05
5	α/β	0,102 ± 0,003	0,103 ± 0,004	> 0,05
6	Общий клиренс	0,36 ± 0,02	0,32 ± 0,01	> 0,05
7	Доля печени, %	84,3 ± 0,9	82,1 ± 1,0	> 0,05
8	Доля селезенки, %	4,8 ± 0,7	4,9 ± 0,8	> 0,05
9	Печеночный клиренс	0,37 ± 0,02	0,35 ± 0,03	> 0,05
10	Коэффициент ретенции в крови	0,71 ± 0,03	0,76 ± 0,02	> 0,05
11	Коэффициент ретенции в печени	1,50 ± 0,07	1,39 ± 0,09	> 0,05
12	Индекс печеночного захвата	2,48 ± 0,10	2,33 ± 0,12	> 0,05

Учитывая выявленную нами исходную гиповолемию и ее влияние на показатели СЭИ, ЦГ и печеночного кровотока, в осуществляемой нами терапии уделялось большое внимание своевременному купированию последней.

В таблице № 4.8. отражены данные центральной гемодинамики 54 больных основной группы до, и после восполнения дефицита ОЦК на фоне детоксикационной терапии.

В исходе снижение разовой производительности сердца (УИ) на 13,3% согласно вероятной оценке кровообращения по М.И. Тищенко с соавт. [94] свидетельствовало об умеренной сердечной недостаточности. Минутная производительность сердца оставалась в пределах нормальных значений целиком за счет увеличения числа сердечных сокращений.

О повышении сосудистого тонуса, централизации кровообращения свидетельствовали показатели КИТ и ОПСС, которые непосредственно

характеризуют состояние микроциркуляции. Нарастание частоты дыхания на 45-50% говорило о наличии дыхательной недостаточности. Тахикардия, периферический вазоспазм с уменьшением ударного объема сердца и нарастание энергетических затрат на дыхание были связаны со многими факторами, но наиболее важными, из которых, на наш взгляд, являлись интоксикация и гиповолемия, так как после проведения дезинтоксикационной терапии и восполнения ОЦК, вышеперечисленные сдвиги показателей центральной гемодинамики значительно улучшались (табл.4,8).

Таблица 4.8.

Сравнительные данные показателей центральной гемодинамики до и после восполнения ОЦК. (n = 54).

№	Исследуемые показатели и единицы измерения	Исходные данные	После восполнения ОЦК	P
1	УИ, мл/м <sup>2</sup>	34,7 ± 1,2	41,8 ± 2,4	<0,05
2	ЧСС, в мин	107,1 ± 4,0	98,6 ± 2,8	<0,05
3	СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,72 ± 0,19	4,12 ± 0,21	> 0,05
4	КИТ	80,0 ± 0,6	78,1 ± 0,4	<0,05
5	САД, мм.рт.ст	101,6 ± 3,1	92,2 ± 2,7	<0,05
6	ОПСС, дин/см, сек <sup>-5</sup>	1173,4 ± 19,8	1050,3 ± 21,3	<0,05
7	ЦВД, мм. вод. ст.	36,1 ± 2,2	57,8 ± 2,4	<0,05

Увеличение ударного объема левого желудочка по отношению к исходным значениям после восполнения ОЦК, происходит за счет уменьшения тахикардии и удлинения периода диастолы. Об относительном улучшении микроциркуляции и перфузии тканей свидетельствуют изменения показателей ОПСС и суммарного артериального тонуса.

Синдром «диабетическая стопа» относится к тем заболеваниям, где СЭИ играет важную роль в патогенезе и течении патологического процесса.

Комплексное лечение больных с синдромом «диабетическая стопа», помимо назначения препаратов, направленных на улучшение различных видов обмена и улучшающих регенеративные процессы вообще и после оперативных вмешательств, в частности, должно обязательно включать



мероприятия, направленные на уменьшение явлений хронической эндогенной интоксикации

Мы располагаем опытом проведения ДВАКТ при поражении печени у 41 больных СД, осложненным синдромом «диабетическая стопа» в основной группе. Наибольший эффект ДВАКТ отмечен в тех случаях, когда на первый план выходят клинические проявления СЭИ.

Исключительно важную роль в лечении больных с синдромом ДС и эндотоксемией имеет проведение инфузионной терапии в целях купирования гиповолемии и гемоконцентрации. Учитывая это нами были проведены мероприятия, направленные на восполнение ОЦК с пролонгированной нормогемодилюцией (ПНГ).

ПНГ проведена у 20 больных обследуемой группы с выраженной диабетической ангиопатией нижних конечностей. Контрольную группу тоже составили 20 больных с одинаковой степенью тяжести диабетических ангиопатий, которым лечение проводилось традиционными методами. Состояние ПНГ создавали низкомолекулярным декстраном – реополиглюкином с добавлением солкосерила. О степени гемодилюции судили по показателям венозного  $Ht$ . Наилучшие клиничко – лабораторные показатели получены при значениях  $Ht$  в пределах 30 – 35%, что соответствует данным литературы, согласно которым при  $Ht > 35\%$  вязкостные свойства крови повышаются, а при  $Ht < 30\%$  растет сродство  $Hb$  с  $O_2$  и снижается артерио – венозная разница по кислороду. Пролонгированную гемодилюцию поддерживали в течение всего дооперационного периода, который в среднем составлял 2 – 4 дня, и в первые 2 – 3 суток послеоперационного периода. Следует отметить, что у всех больных была хроническая артериальная недостаточность III – IV степени (по Фонтену) с трофическими расстройствами и гангреной стопы.

Терапевтический эффект ПНГ отмечен в первые же сутки проведения дилуции, когда было зарегистрировано снижение уровня глюкозы крови на  $(8,03 \pm 1,01)$  моль/л. по сравнению с исходными данными. Острая

гипогликемия, развивающаяся в 1-е сутки проведения ПНГ, не влияла на общее состояние больных. У инсулинозависимых больных были снижены дозы инсулина.

Были отмечены уменьшение болей в нижних конечностях в покое и сокращение доз употребляемых анальгетиков. У 17 больных (85%) из 20, которых ранее беспокоили боли в покое, в конце проведения ПНГ боли исчезли, а у остальных 3 (15%) отмечалось значительное их уменьшение. Трофические язвы зажили полностью у 16 (80,0%) больных из 20, у 4 (20,0%) они уменьшились в диаметре с  $(3,5 \pm 0,5)$  см до  $(1,2 \pm 0,3)$  см. Заживление некротических зон констатировано у 13 (65,0%) из 20 больных, у 7 (35,0%) больных участки некроза мумифицировались с образованием четкой демаркационной линии, после чего проводилась некрэктомия.

Результаты лечения больных с диабетической ангиопатией сосудов нижних конечностей основной группы при осуществлении им ДВАКТ и ПНГ отражают приведенные ниже диаграммы. Результаты считались хорошими при отсутствии специфических и неспецифических осложнений после операций; удовлетворительными – когда имели место специфические или неспецифические осложнения после ампутаций, и неудовлетворительными – при летальных исходах и реампутациях. Хорошие результаты в основной группе достигнуты у 80,36% больных, тогда как в контрольной группе хорошие результаты были зарегистрированы всего у 5,09% пациентов. Лишь одному больному II группы была произведена реампутация (высокая) в связи с ранним некрозом и нагноением раны культи.

Таким образом, пролонгированная нормоволемическая гемодилюция является эффективным методом локального лечения больных с диабетической ангиопатией сосудов нижних конечностей.

Диаграмма 4.2.

Результаты лечения больных с диабетической ангиопатией

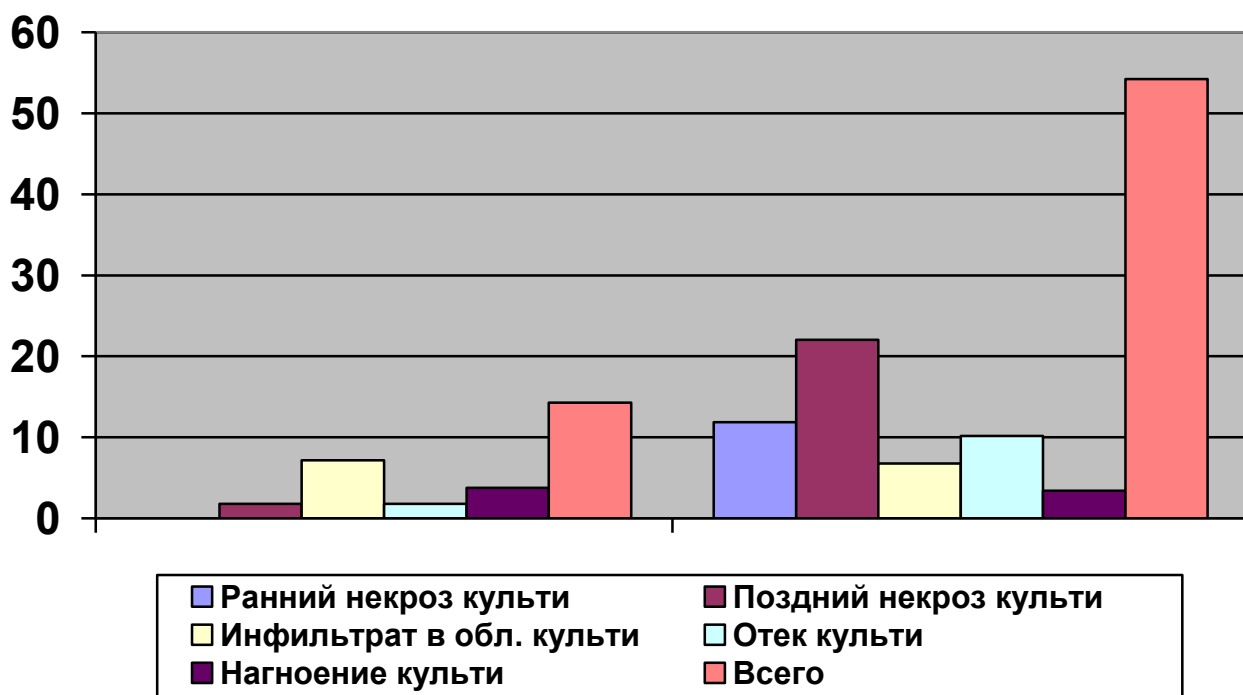
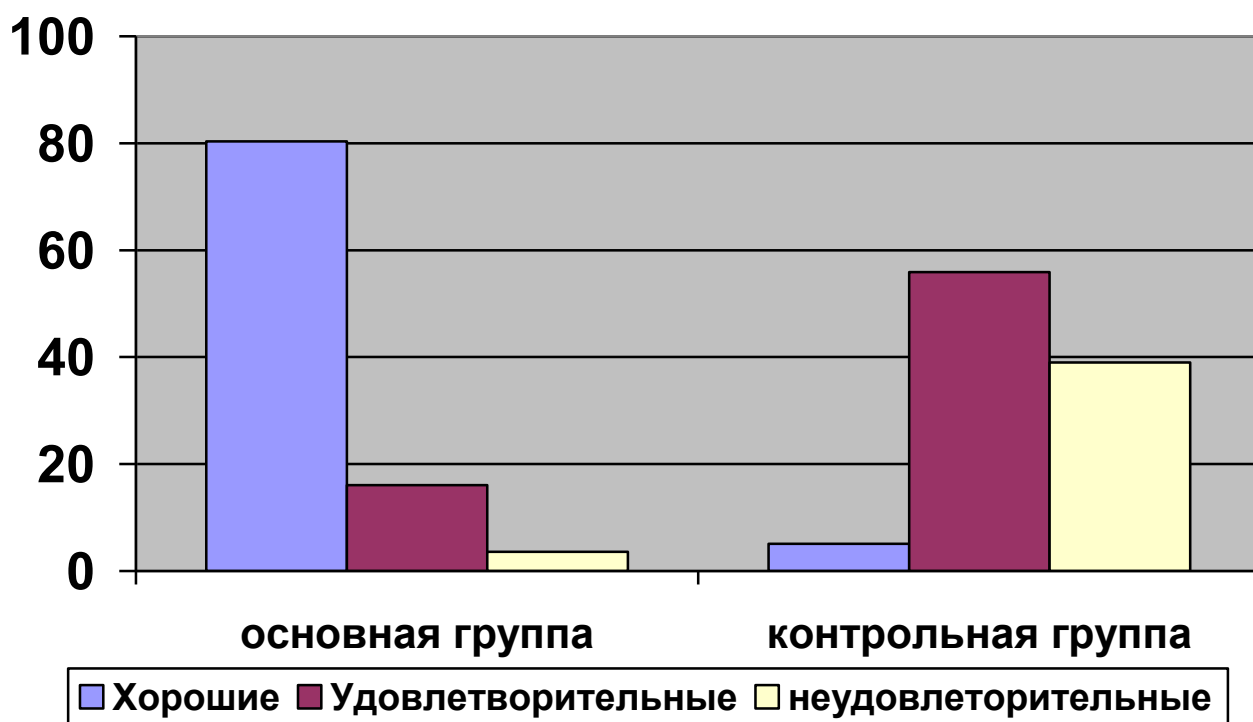


Диаграмма 4.3



Одно из центральных мест в проводимой нами терапии больных II группы занимал препарат Гепа – Мерц (L - орнитин L - аспарат), способствующий снижению аммиачной интоксикации путем перевода ее в мочевины и предупреждающий развитие печеночной энцефалопатии.

Объём инфузии Гепатина – Мерца подбирали для каждого больного индивидуально в зависимости от волемии, состава белковых фракций крови, массы тела. Нами разработана методика расчета необходимых доз Гепатина – Мерца, в зависимости от объема крови, способности белков крови "связывать" Гепатина - Мерца, которая выражается нижеприведенной формулой:

$$\text{НДГМ} = \frac{\text{ДДГМ} \times \text{ОЦКф} \times \text{А/Гф}}{\text{ОЦКд} \times \text{А/Гд}}, \text{ где}$$

НДГМ - необходимая доза Гепатина - Мерца, мг;

ДДГМ - должная доза Гепатина - Мерца, мг;

ОЦКф - фактический объем циркулирующей крови, л;

ОЦКд - должный объем циркулирующей крови, л;

А/Гф - фактический альбумино-глобулиновый коэффициент;

А/Гд - должный альбумино-глобулиновый коэффициент.

Сущность предложенной формулы заключается в том, что чем ниже показатели объема крови и А/Г коэффициента, тем меньше необходимая доза Гепатина - Мерца. Эту формулу можно применять как для энтерального, так и для парентерального путей введения препарата.

Подбор оптимальной дозы инфузионного раствора Гепатина - Мерца, больным с выраженной интоксикацией и поражением печени, вызванной гангреной конечности, первоначально проводили начиная с "малых" доз – 5,0., 10,0., 15,0. и 20,0. г, параллельно изучая вышеперечисленные показатели.

Выявили, что оптимальная доза инфузионного раствора Гепатина - Мерца была 0,13- 0,18 мг/кг, в среднем 200 мг. На 200 – 400 мл 0,9% - изотонического раствора NaCl. в зависимости от величины ОЦК. При применении менее указанных доз в исследуемых тестах особых положительных изменений не наблюдали. Увеличение количества вводимого инфузионного раствора Гепатина – Мерца приводило к таким осложнениям, как головокружение, галлюцинации, чувство «опустошения» головы.

Применение препарата Гепа – Мерц в комплексном лечении тяжелых форм ДС оказывало положительное влияние на нормализацию функциональной способности печени.

Эффективность терапии нами оценивалась по следующим критериям:

- клиническое состояние
- степень тяжести ПЭ по критериям Child – Pugh
- концентрация аммиака в крови натошак.
- толерантность к белку (определялась, как разница между концентрацией аммиака в крови после завтрака и натошак).
- показатели выполнения психометрических тестов:

Клиническое состояние начинало улучшаться к 3 – 4му дню лечения и характеризовалось: нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, уменьшением раздражительности, астенического синдрома, улучшением памяти, отсутствием астериксиса и мелкокоразмашистого тремора рук.

К завершению курса терапии положительный клинический эффект, который выражался в отсутствии симптомов ПЭ, был достигнут у всех 26 больных (100%) с СЭИ, вызванным синдромом «диабетическая стопа» с ПЭ I стадии, у 7 больных (58,3%) с ПЭ II стадии. Что касается остальных пяти больных с ПЭ II степени и одного больного с ПЭ III степени, в связи с осложнениями, связанными с хирургическим статусом (отсутствие эффекта от ДВАКТ в связи с выраженным нарушением кровоснабжения дистальных отделов нижних конечностей; продолжением гангренизации после экономных вмешательств, что и приводило к необходимости высокой ампутации), мы не наблюдали улучшения печеночных функции снижения признаков печеночной энцефалопатии. Наряду с улучшением клинических данных снижалась концентрация аммиака натошак. Уже к 4 – му дню лечения концентрация аммиака снижалась у большинства больных ПЭ I и II стадий. Следует отметить, что на 4 – й день лечения концентрация аммиака

снижалась в большей степени по сравнению с улучшением клинической симптоматики.

При дальнейшем наблюдении за больными, у которых уменьшение концентрации аммиака к 4 – му дню не сопровождалось ослаблением клинической симптоматики ПЭ, отмечалось клиническое улучшение.

Таким образом, наблюдалось отставание во времени улучшения клинической симптоматики ПЭ от снижения концентрации аммиака натощак. К 8 – му дню достоверно снижалась концентрация аммиака в крови натощак по сравнению с концентрацией до лечения при изученных стадиях ПЭ (табл. 4.9.).

Таблица 4.9.

Концентрация аммиака натощак по стадиям печеночной энцефалопатии до и после лечения препаратом Гепта – Мерц.  $M \pm m$ .

Стадии печеночной энцефалопатии	Концентрация аммиака натощак, ммоль\л		P
	До лечения	После лечения	
I	$1,24 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,02$	$< 0,01$
II	$1,47 \pm 0,03$	$1,17 \pm 0,03$	$< 0,01$

Снижение концентрации аммиака у больных с ПЭ I и II степени было практически одинаковым на 18,6% и 19,4% соответственно по отношению с исходными показателями. У 4 больных с ПЭ I стадии и у 2 больных ПЭ II стадии уровень аммиака снижался до нормальных значений

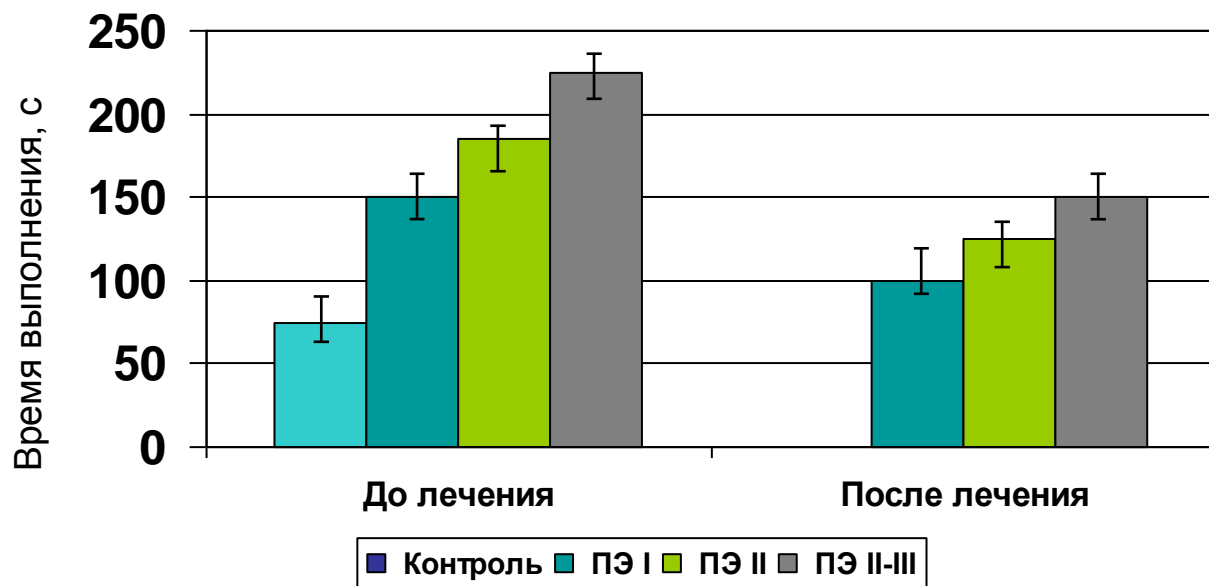
Выполнения психометрических тестов при ПЭ I и II стадий улучшалось к завершению недельного курса лечения. К 12 – му дню достоверно уменьшались время выполнения ТСЧ, ТЛ и число ошибок в ТЛ (изменение этих показателей при всех стадиях существенно,  $p < 0,05$ ). Показатели выполнения психометрических тестов до и после лечения представлены соответственно на приведенных ниже диаграммах.

Результаты выполнения психометрических тестов больных

основной группы до и после лечения

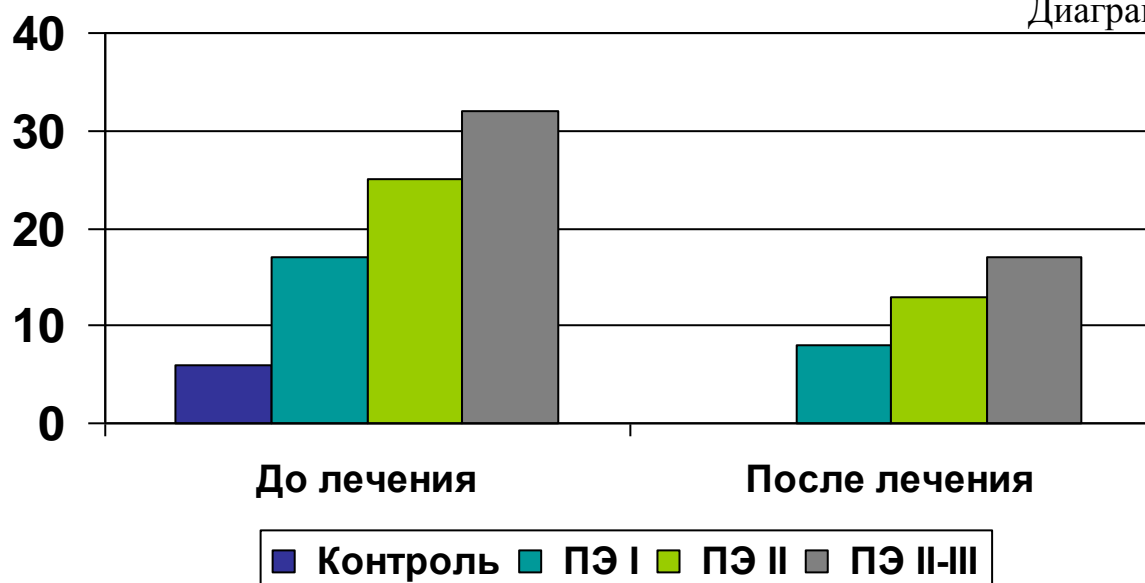
## ТЕСТ СВЯЗИ ЧИСЕЛ

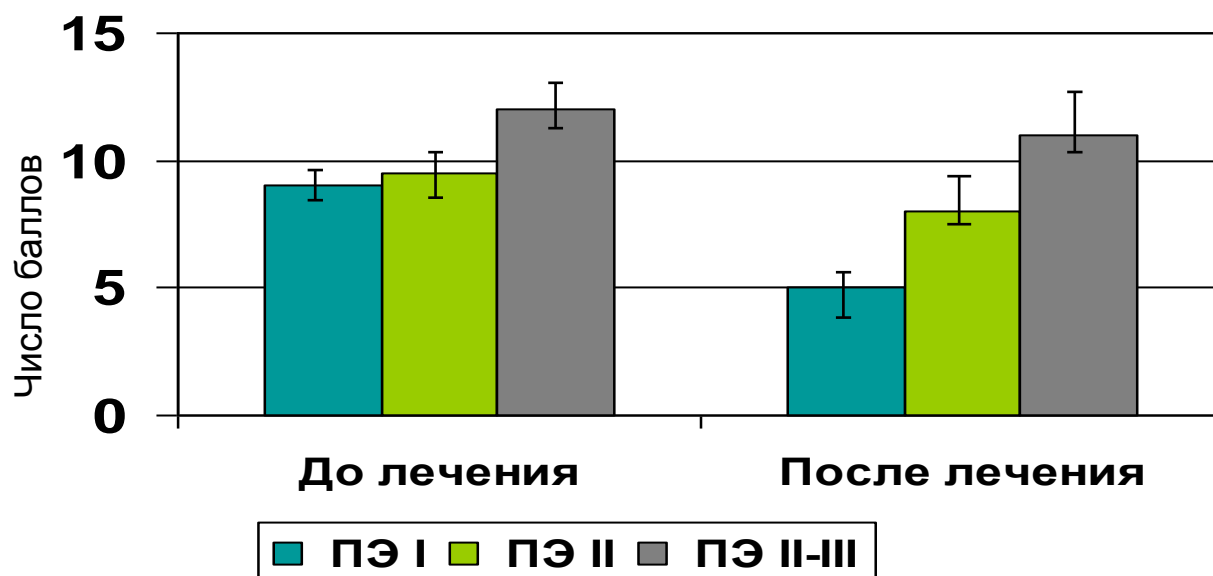
Диаграмма 4.4



## ТЕСТ ЛИНИИ

Диаграмма 4.5





У 69,2% больных с ПЭ I степени и у 41,6% больных с II стадией ПЭ показатели выполнения психометрических тестов к 12-му дню не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе (волонтеры).

Наряду с улучшением перечисленных параметров к окончанию курса лечения у больных с синдромом эндогенной интоксикации при изученных стадиях ПЭ, улучшались показатели, характеризующие функциональное состояние печени (протромбиновый индекс, концентрации альбумина, фибриногена и уровень билирубина в крови).

Отсутствие клинически определяемой ПЭ, увеличение показателей протромбинового индекса, содержания альбуминов, уменьшение уровня билирубина характеризовало достоверное снижение степени тяжести течения заболевания.

Отмеченные изменения находились в прямой зависимости от степени эндотоксикоза. Снижение (иногда резкое) накопления изотопа, наличие очагов с отсутствием накопления радиофармпрепарата указывали на функциональные и структурные нарушения печени при хронической гнойной инфекции.



При сканировании печени также установлены функционально – морфологические изменения в ней. Однако указанные нарушения функции печени не зависели от длительности сахарного диабета и возраста больных, тогда как сроки хронической гнойной инфекции коррелировали с выраженностью поражений печени.

Проведенные исследования показывают, что сканография и радиоизотопная гепатография с большой достоверностью отражают состояние поглотительно - выделительной функции печени при лечении тяжелых гнойно – некротических поражений нижних конечностей.

Радиоизотопная гепатография, проведенная на 7 – е сутки, продолжала выявлять у всех больных снижение поглотительной и выделительной функций полигональных клеток печени, но в группе больных, леченных препаратом Гепа – Мерц, эти изменения носили менее выраженный характер (таблица. № 4.10.). Общий клиренс препарата становился выше исходных значений на 7 сутки на 9,3%, на 5,8% возрастала и доля печени в клиренсе изотопа за счет роста самого печеночного клиренса (5,7%) и коэффициента ретенции в печени (1,4%). Возрастала и индекс печеночного захвата (1,3%). Время поступления радиофармпрепарата в кишечник было замедленным в обеих группах, но в контрольной группе оно было выше на 24,1%.

К 12 – м суткам полной нормализации показателей радиоизотопной гепатографии, а следовательно, поглотительной и выделительной функции печени не наступает. Но эти показатели в группе больных, леченных гепатопротекторами и антиоксидантами, оказывались лучше аналогичных показателей больных, леченных традиционной терапией. Но даже у больных II группы к 12 суткам лечения не происходило нормализации показателей радиоизотопной гепатографии. Однако, четко возрастала доля печени в распределении радиофармпрепарата, индекс ретенции изотопа в печени и индекс захвата РФП печенью соответственно на 6,7%, 12,7% и 5,1% относительно данных на 7 сутки исследования. Индекс ретенции в крови

снижался на 4,2%. Оставалось замедленным время поступления радиофармпрепарата в кишечник на 12,1% (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Показатели радиоизотопной гепатографии у больных, леченных препаратом Гепа – Мерц.

№	Периоды исследования	Гепатографические показатели						
		ОК	ДП	ДС	ПК	КРК	КРП	ИПЗ
1	7-е сутки	0,35±	86,9	4,4	0,37	0,72	1,41	2,36
		0,02	±	±	±	± 0,03	±	±
2	12-е сутки	0,38	92,7	4,1	0,38	0,69	1,59	2,48
		±	±	±	±	±	±	±
		0,01	1,9	0,5	0,02	0,01	0,03	0,04

К 12 суткам все изучаемые параметры изотопной гепатографии были статистически достоверно лучше таковых при поступлении.

Анализ гепатосканограмм, записанных на 7 – е сутки у больных контрольной группы, показал, что положение органа во всех случаях было обычное, отмечено увеличение размеров печени, чаще за счет левой доли. Накопление изотопа у всех больных неравномерное с участками гипофиксации.

В группе больных, леченных препаратом Гепа – Мерц, эти изменения носили менее выраженный характер. Накопление радиоизотопа становилось более равномерным, контуры печени были более четкими и ровными, уменьшались размеры ее. На 12 – е сутки по характеру накопления и распределения радиоиндикатора гепатосканограммы были значительно ближе к нормальным, чем сканограммы больных, леченных традиционным способом. Это подтверждалось более четкими границами изображения, более высокой степенью накопления радиоиндикатора и, следовательно, большим объемом функционирующих печеночных клеток.

Таким образом, проведенные радиоизотопные исследования функциональной способности печени указывают на угнетение поглотительно-выделительной функции печени, сохраняющееся на

протяжении продолжительного времени после купирования интоксикации, инфекции. При проведении традиционной терапии синдрома ДС эти нарушения носили более выраженный характер. Гепатопротекторы нивелируют эти нарушения и способствуют более благоприятному клиническому течению. Они быстрее и эффективнее, обрывают течение острого гнойного процесса и СЭИ с полиорганной патологией, в которой печень играет одну из основных ролей.

У 30,7% больных с ПЭ I стадии, у 25% больных с ПЭ II стадии при отсутствии клинических симптомов ПЭ показатели выполнения психометрических тестов отличались от аналогичных показателей в контрольной группе, что соответствовало латентной печеночной энцефалопатии.

Таким образом, после завершения курса лечения полный ответ, характеризующийся отсутствием симптомов ПЭ и нормализацией показателей выполнения психометрических тестов, был достигнут у 73,1% больных с ПЭ I стадии и у 50% больных с ПЭ II стадии. Летальных случаев в данной группе не было. Осложнения в процессе терапии:

- пневмония – 3 больных (5,5%).
- септический шок – 2 больных (3,7%).
- ОПН - 2 больных (3,7%).
- ОППН - 1 больной (1,8%).
- энцефалопатия - 39 больных (70,4%).
- Нагноение культи – 4 больных (7,4%).

Однако все указанные осложнения были купированы осуществляемой нами комплексной терапией.

Резюмируя полученные результаты исследования больных СД, осложненным ГНПНК, можно с уверенностью утверждать о том, что практически в 100% у них имеют место нарушения функционального состояния печени, о чем наглядно свидетельствуют проведенные клинико-биохимические, инструментальные и радионуклидные методы исследования.

Степень и выраженность этих нарушений находятся в прямой зависимости от длительности ГНПНК, характера гангрены и воспалительной реакции, выраженности СЭИ, уровня аммиака в крови. Наиболее выраженным изменениям подвержены белоксинтезирующая, мочевинообразовательная, поглотительно-выделительная и детоксикационная функции печени. Практически все эти нарушения потенциально обратимы, несмотря на повышение трансаминазной активности, указывающей на некробиотические изменения в печени. Исходя из выше указанного, включение в комплексную терапию гепатопротекторов, антиоксидантов, средств купирующих трансаминазную активность, патогенетически обосновано и способствует регрессу нарушений в печени.

Указанная терапия позволяет осуществлять более безопасно ДВАКТ, а последний почти на 25% способствует сокращению числа калечащих высоких ампутаций нижних конечностей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период с 2000 -2004 гг. (включительно) на базе отделения хирургической реанимации №2 Ташкентской Медицинской Академии, Республиканского центра гнойной хирургии и хирургических осложнениях сахарного диабета обследовано 102 больных сахарным диабетом, осложненным ГНПНК.

В зависимости от характера проводимых лечебных мероприятий все пациенты были условно распределены на 2 группы, из которых 48 пациентов (47,1%) составили I (контрольную) группу, находившиеся на лечении в клинике с 2000 по 2002 годы и получавших комплексную терапию по традиционной схеме, включающей стандартные методы терапии: коррекция гипо- и диспротеинемии, анемии, гиповолемии, дисгидрии и дисэлектролитемии в зависимости от степени их расстройств. Так же в терапию входили иммуномодуляторы, коррекция энергетических потребностей организма (энтерально и парэнтерально), антибактериальная терапия в зависимости от характера микробной флоры и ее чувствительности к антибиотикам. Больным этой группы по соответствующим показаниям осуществлялись хирургические методы вмешательств по поводу ГНПНК в соответствии с выраженностью ишемии и степенью гангренизации стопы. К указанным хирургическим пособиям относились: некроэктомия у - 6 (12,5%) больных, ампутация нижней конечности - у 42 (87,5%).

Вторую (основную) группу составили 54 (52,9%) больных, подвергшихся по показаниям оперативной и консервативной терапии.

Последняя отличалась от контрольной группы тем, что помимо указанной традиционной терапии, с целью предупреждения и борьбы с генерализацией инфекции, а также улучшения печеночных функций и прежде всего, детоксикационной, больные получали дополнительно гепатопротекторы, препараты, направленные на улучшение печеночного

кровотока и купирование септического каскада (трансаминазной и свободнорадикальной активности).

Возраст больных в обеих группах был идентичен и колебался от 23 до 87 лет, причем абсолютное большинство из них были в возрасте от 40 до 80 лет.

Больные II – группы (основной) отличались от пациентов первой группы также тяжестью и обширностью поражения нижней конечности. У всех пациентов второй группы имели место признаки выраженной эндогенной интоксикации, а печеночная энцефалопатия зарегистрирована - у 72,2,%. Продолжительность диабетической гангрены нижних конечностей (ДГНК) у этих больных была от 2 до 8 недель.

В наших наблюдениях гнойно-некротическое поражение стопы чаще отмечалось у мужчин и соответствовало возрастному распределению в общей популяции СД с учетом сдвига, обусловленного средней продолжительностью СД до появления симптомов ГНПС.

ГНПС чаще развивалось в сроки от 1 года до 10 лет с момента начала заболевания СД. Причем большинство больных обращались к врачу на 14-30 день от начала гнойного процесса. Поздняя обращаемость, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть СД являлись основными причинами частых неудовлетворительных результатов лечения больных с ДС.

Анализ клинического материала по продолжительности течения заболевания показал, что подавляющее большинство пациентов (67,8%) к моменту развития у них ГНП стопы болели сахарным диабетом на протяжении 6-15 лет. В 13,8% случаев ДГНК развилась у пациентов, страдающих СД менее, чем через 5 лет от начала заболевания. Лишь в 4,8% случаев продолжительность СД превышала 20 лет. При сопоставлении данных показателей в анализируемых группах констатировано, что контрольная группа отличалась меньшей продолжительностью диабетического анамнеза.

Инсулинозависимый сахарный диабет наблюдался у 2 (4,2%) больных, а инсулиннезависимый у 46 (95,8 %) пациентов в контрольной группе, а во

второй группе I тип сахарного диабета выявлен у 7 (13,0%) больных, а II тип у 47 (87,0%).

Все больные, как правило, поступали в клинику по неотложным показаниям и подвергались всестороннему клиническому обследованию с применением лабораторных и инструментальных методов исследования при поступлении и на фоне уже проводимого активного лечения: биохимические анализы крови, ультразвуковая доплерография, транскутанное определение напряжения кислорода в тканях с нитроглицериновой пробой. На заключительном этапе больным II группы проводилась рентгенконтрастная ангиография с последующим оставлением катетера в просвете артерии для проведения ДВАКТ.

Всем больным, независимо от тяжести состояния, при поступлении в клинику проводили обще-клиническое исследования крови и мочи, осуществляли мониторинг сахара крови и мочи.

О нарушении свертывающей системы крови при токсическом поражении печени судили по изучению системы гемостаза. Изучались протромбиновый индекс (ПТИ), концентрация фибриногена в крови, время свертывания цельной крови, толерантность к гепарину, тромботест, длительность кровотечения, время рекальцификации, агрегация тромбоцитов.

О степени воспалительного процесса при диабетической стопе помимо клинических проявлений судили по изменению скорости оседания эритроцитов (СОЭ), количества лейкоцитов и на основании данных лейкоформулы.

О состоянии системы кровообращения судили по показателям интегральной реографии тела по М.И.Тищенко (1973). Исследовали показатели разовой (УО, УИ), минутной (МОК, СИ) производительности сердца, коэффициент интегральной тоничности (КИТ), характеризующий тонус резистивных сосудов и общее периферическое сосудистое сопротивление.

Для суждения о степени выраженности интоксикации у всех больных использовалась экспрессная методика определения в крови концентрации молекул средней массы (МСМ), которые по мнению абсолютного большинства авторов, оказывают токсический эффект в результате выраженного мембранотропного их действия. С целью определения степени гиповолемии у всех обследованных нами больных определяли ОЦК и его ингредиенты. ОЦК определялся расчетным методом по А.Т. Староверову с соавторами (1979). Изучение волемии у обследованного континента больных было необходимо с целью коррекции гиповолемии, осуществления пролонгированной нормогемодилюции и расчета применяемого препарата Гепа – Мерц в комплексной терапии больных СД, осложненного ГНПНК.

Все больные обеих групп получали комплексное лечение, включающее хирургическую обработку гнойного очага нежизнеспособных тканей и / или ампутацию конечности по показаниям, лечение, направленное на нормализацию углеводного, белкового и жирового обмена, водно-электролитного и кислотно-основного состояния. Назначалась дезинтоксикационная, антибактериальная и иммунотерапия, антикоагулянты.

Тяжесть течения воспалительного процесса оценивали клинически. О состоянии печени судили по активности цитологических ферментов плазмы крови – аспартат – и аланинаминотрансфераз (АСТ и АЛТ), общего белка и его фракции, билирубина и мочевины. Также осуществляли определение концентрации аммиака в капиллярной крови при помощи прибора “Ammonia – Checker II”. Инструментальные методы исследования функции печени включали радиоизотопное сканирование и гепатографию. Всем больным проводили ультразвуковое исследование печени. Для скринингового суждения о состоянии паренхимы печени и желчных протоков (102 больных), и для исследования и визуализации кровотока в сосудах печени (29 больных основной группы и 23 контрольной) произведено цветное доплеровское сканирование.



С целью суждения о состоянии паренхимы печени у больных СД и ГНПНК, визуализации кровеносных сосудов и желчных протоков без дополнительного контрастирования 29 больным основной группы с выраженным СЭИ и манифестацией проявления энцефалопатии осуществлена магниторезонансная томография.

Для более полного суждения о функциональном состоянии гепатоцитов у 54 обследованных больных (22 больных контрольной и 32 основной группы) осуществляли динамическую гепатосцинтиграфию (технеций – 99 m).

Для изучения характера поражения печеночных клеток с помощью радиоактивных изотопов применяли два метода исследования:

1. Радиоизотопная гепатография на аппарате «Малая Гамма лаборатория» (Венгрия) с технецием (меченной мездой в дозе 40 МБк на 1 кг массы больного).
2. Радиоизотопное сканирование печени проводилось на сканнере «Малая Гамма лаборатория» с применением технефита (меченного технецием в дозе 150 МБк на 1 кг исследуемого за 30 минут до исследования).

Все исследования проводили при поступлении больного (1 - 2 –й день) в процессе лечения и перед выпиской из стационара.

Вторая группа – включала 54 больных со средней и тяжелой степенью эндогенной интоксикации, которые, помимо традиционной терапии, получали гепатопротекторы и антиоксиданты (Гепа – Мерц, Тиоктацид). Больным этой группы (41) была выполнена ДВАКТ.

Для выявления степени печеночной энцефалопатии в обеих группах больных использовали психометрические тесты: тест связи чисел (ТСЧ) и тест линии (ТЛ). В обоих тестах оценивали время, затраченное на их выполнение, а в ТЛ, кроме того, количество ошибок.

Для оценки психометрических тестов была отобрана контрольная группа, в которую вошли 30 здоровых волонтеров, не имевших болезней печени, органических заболеваний мозга и энцефалопатии. Из них 15

мужчин в возрасте от 19 до 65 лет (средний возраст  $40,5 \pm 7,2$  года) и 15 женщин в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст  $47,8 \pm 8,0$  лет).

Во всех случаях результаты тестов оценивались в баллах от +2 до -4 и сравнивались с данными контрольной группы. Баллы от 2 и ниже, рассматривались как отклонение от нормы (Amodio P. Et all., 1999) [112]. Диагноз латентной ПЭ ставился в тех случаях, когда суммарная балльная оценка была -3 и ниже и имелся, как минимум, один результат теста, равный -2.

Этапы проведенных исследований: при поступлении, в процессе терапии и при выписке больных.

Все полученные результаты обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере Pentium - 4 по программам EXCEL.

### Анализ эффективности применения традиционной терапии в контрольной группе больных с диабетическим ГНПК.

В эту группу вошли 48 больных, средний возраст которых составил  $31,8 \pm 9,3$  лет (31 мужчин, 17 женщин). У 31 больного имела место сухая гангрена нижней конечности, вызванная СД. Средняя продолжительность от момента развития ДГНК до поступления в стационар у этих больных составила  $19,6 \pm 4,5$  суток. У 35 (72,9%) указанных больных имелись признаки интоксикации, обусловленные нарушениями микроциркуляции в конечностях и присоединившейся инфекцией. Всем больным этой группы на фоне проводимой консервативной терапии были выполнены хирургические вмешательства по поводу ГНПК. Лишь у 7 больных были выполнены экономные вмешательства (некрэктомии, ампутации по Шарпу), а у 41 больных были выполнены высокие ампутации конечностей на уровне бедра.

Традиционная консервативная терапия, проводимая во всех случаях, была направлена на коррекцию гликемии, гипо- и диспротеинемии, анемии, расстройств ВЭБ и КЩС, детоксикацию. Осуществлялись также иммунокоррекция, нутритивная поддержка, антибактериальная терапия.

Проведенный анализ 48 больных при поступлении свидетельствовал о тяжелом их состоянии, обусловленным основной патологией, эндотоксемией, анемией.

Практически у всех больных этой группы в той или иной степени в патологический процесс была вовлечена печень. Проведенные клинико-биохимические исследования этих больных при поступлении у абсолютного большинства больных (34) констатировали некоторое увеличение печени в размере и умеренную болезненность ее при пальпации. О расстройстве белоксинтезирующей функции ее свидетельствовали гипо – и диспротеинемия со снижением А/Г коэффициента. Отмечен дисбаланс между показателями азотистых шлаков за счет некоторого отставания концентрации мочевины от креатинина при повышенных значениях аммиака в крови ( $1,36 \pm 0,02$  ммоль/л), что с очевидностью свидетельствовало о нарушении мочевиносинтезирующей функции печени и у 9 (18,7%) больных имелись явные признаки ПЭ.

У 18,7% больных этой группы отмечены повышенные значения билирубина и сывороточных трансаминаз, что свидетельствовало о холестатическом синдроме и некробиотических процессах в гепатоцитах.

Параллельные исследования показателей гемостаза свидетельствовали об активации свертывающей системы, гиперфибриногенемии, увеличении ПДФ с одновременным снижением протромбинового индекса. Все это указывало на наличие ДВС - синдрома и косвенно на нарушение функции печени, ответственных за гемостаз.

У всех больных этой группы имела место гиповолемия. ОЦК был ниже контрольных значений на 33% за счет обоих ингредиентов, но больше за счет ГО. Все это сказывалось отрицательно на показателях ЦГ и печеночного кровотока, о чем свидетельствовали данные ИРГТ (снижение разовой производительности сердца –  $41,7 \pm 2,4$  мл/м<sup>2</sup>, повышение КИТ до  $79,4 \pm 0,9$ ) и РГТ (укорочение анакроты, снижение реографических индексов – РСИ и РДИ – на 10,6 и 5,9% соответственно). Изменения отношений анакроты и

катакроты свидетельствовали о преимущественном уменьшении притока крови к печени по системе печеночной артерии.

Явно было нарушено и функциональное состояние гепатоцитов, что проявлялось в снижении общего клиренса технеция  $^{99m}$  целиком за счет печеночного клиренса. Изотопная гепатография констатировала замедление накопления препарата в гепатоцитах, удлинение времени плато и замедление срока выведения радионуклида в кишечник. На сканограммах отмечено снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата и неравномерность текстуры изображения. Все вышеперечисленное с очевидностью указывало на функциональные и структурные нарушения печени, вызванные СД и ГНПНК.

Психометрические тесты у 9 больных констатировали наличие печеночной энцефалопатии, что прямо коррелировало со значениями аммиака в крови.

Проведенная традиционная терапия больным этой группы способствовала улучшению состояния. Однако большинство клинико-биохимических показателей крови при выписке ещё констатировали анемию, гипопроотеинемию. Улучшались значения мочевины, но они по-прежнему отставали от таковых креатинина. Статически достоверно снижались показатели аммиака и билирубина, т.е. улучшалась мочевиносинтезирующая функция и уменьшался холестаз. Показатели гемостаза продолжали констатировать повышенную активность свертывающей системы крови, несмотря на снижение ПТИ. Отмечены положительные сдвиги в показателях волегии и в системе кровообращения, что не могло не сказаться и на показателях печеночного кровотока. Однако последний оставался значительно ниже физиологической нормы, о чем свидетельствовали показатели реографических индексов и отношение анакроты к катакроте.

Подводя итог, можно с уверенностью сказать о том, что традиционная терапия, приводя к субъективному улучшению состояния больного,

оставляет расстроеными изученные нами функции печени к выписке (10 – 12 сутки). В ряде случаев выписка больных этой группы задерживалась в результате развития различных осложнений: острая печеночно-почечная недостаточность (7 больных), сердечно – легочная недостаточность с отеком легких (2 больных), пневмония (3 больных), сепсис (3 больных) и другие.

Из 48 больных этой группы умерло 9 больных (18,7%). Анализ летальных исходов показал, что основной причиной смерти явилась основная патология, осложненная ОППН.

Таким образом, проведенные исследования показали, что хотя печень и не является одним из основных органов – мишеней при сахарном диабете (за счет особенностей ее кровоснабжения), при декомпенсированном сахарном диабете, осложненном ГНПНК, происходит существенное нарушение кровоснабжения ее в системе печеночной артерии с последующим расстройством ее многочисленных функций. Генез этих нарушений сложен и зависит от влияния самого сахарного диабета, гнойно-некротического процесса в нижних конечностях склонного к генерализации и сопровождающегося значительной эндогенной интоксикацией. Немаловажную роль в усугублении указанных нарушений функций печени, надо полагать, имеет обширная лекарственная терапия, осуществляемая в подобных случаях. Этот факт нельзя не учитывать в комплексной терапии таких осложнений СД, как ГНПНК. Надо полагать, что мониторинг кровообращения и функции печени у подобного контингента больных позволит оперативно регистрировать происходящие расстройства их и осуществлять своевременно коррекцию. Именно это и явилось предметом наших дальнейших исследований.

Анализ эффективности предложенной гепатотропной терапии в комплексе лечебных мероприятий у больных с диабетическим ГНПНК основной группы.

Вторую (основную) группу составили 54 больных, у которых традиционная терапия дополнялась использованием в лечении

гепатопротекторов и препаратов, купирующих и препятствующих развитию септического каскада. Средний возраст больных этой группы составил  $34,1 \pm 5,5$  лет (39 - мужчин, 15 - женщин). У абсолютного большинства больных этой группы (70,3%) продолжительность диабетического анамнеза была в пределах до 10 лет, а ГНПНК – у 64,8% развилось в сроки до 30 дней. Довольно высокий процент в этой группе составили больные с запущенными формами ГНПНК (35,2%). Они поступали в сроки 31 – 61 сутки. Лишь у 20,4% больных данной группы имела место сухая гангрена. В остальных случаях гангрена носила влажный характер с выраженными признаками воспаления. Все это приводило к более выраженной тяжести состояния больных этой группы при поступлении. Об этом же свидетельствовали и данные клинико-биохимических показателей крови при поступлении. Прослеживалась тенденция к более выраженной анемии, диспротеинемии, росту билирубина и МСМ. Достоверным, относительно контрольных данных было лишь увеличение концентрации аммиака в крови больных основной группы. Более были выражены у них изменения в системе гемостаза (тенденция к повышению ПДФ, к снижению уровня фибриногена несмотря на более выраженные признаки воспаления).

При изучении показателей волемии, ЦГ и регионарного (печеночного) кровотока и здесь отмечены отрицательные тенденции, выражающиеся в снижении разовой производительности сердца, более выраженной тахикардии, повышении ОПСС, более выраженного уменьшения ГО.

У 39 больных (72,2%) этой группы были констатированы признаки ПЭ разной степени выраженности. У 26 из них было отмечено изменение эмоционального статуса, что рассматривалось нами в качестве продрома ПЭ. У 12 больных (22,2%) выявлялись более глубокие клинико – неврологические нарушения (сонливость, бессонница, агрессия, персевирация, астерикс и др.), что укладывалось во II – степень ПЭ (Подымова С.Д., 1998). У одного больного была диагностирована III –

степень ПЭ. (спутанность сознания, гиперрефлексия, дезориентация во времени, пространстве и др).

Степень выраженности ПЭ прямо коррелировала со сроками ГНПНК, уровнем аммиака, МСМ в крови и степенью нарушений функции печени, выявляемой радионуклидными исследованиями.

Проведенная оценка психометрических тестов демонстрировала ухудшение их результатов у больных основной группы относительно контроля, начиная с I стадии ПЭ.

При гепатографии отмечено значительное замедление накопления препарата в гепатоцитах, удлинение времени плато и сроков выведения радионуклида в кишечник. На сканограммах отмечались также более выраженные относительно контроля снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата и неравномерность текстуры изображения. Все это с очевидностью свидетельствовало о нарушении поглотительно – выделительной функции печени.

Учитывая указанное, в данной группе больных помимо традиционной терапии, одно из центральных мест занимал гепатопротектор – Гепа – Мерц (L – орнитин L - аспартат), способствующий снижению аммиачной интоксикации путем перевода аммиака в мочевины и предупреждения развития ПЭ. Большую роль в лечении уделяли антиоксидантам (аскорбиновая кислота, тиоктаcid, токоферол) и препаратам купирующим трансаминазную активность (препараты магния, Магне В<sub>6</sub>).

41 больному основной группы была осуществлена ДВАКТ на фоне указанной гепатотропной терапии с учетом вымывания эндотоксинов в общий кровоток при осуществлении ДВАКТ.

Указанная терапия оказывала положительное влияние на нормализацию функции печени, улучшая общие результаты лечения. Эффективность терапии оценивали по следующим критериям: клиническое состояние, степень тяжести ПЭ, концентрация аммиака в крови натощак, толерантность к белку (определялись как разница между концентрацией

аммиака после завтрака и натошак), показателей выполнения психометрических тестов.

Уже к 4 дню лечения концентрация аммиака снижалась практически у всех больных с ПЭ I и II степенью, опережая клиническую симптоматику. Выполнение психометрических тестов при ПЭ I и II степени улучшалось к завершению недельного курса. К 12 суткам достоверно уменьшались время выполнения ТСЧ, ТЛ и число ошибок в ТЛ.

У 69,2% с ПЭ I степени и у 41,6 % больных с II степенью ПЭ показатели выполнения психометрических тестов к 12 дню не отличались от таковых в контроле (волонтеры).

Одновременно улучшались показатели, характеризующие функциональное состояние печени (ПТИ, уровень альбумина, фибриногена, билирубина). Радиоизотопная гепатография, проведенная на 7 - е сутки, продолжала констатировать у всех больных снижение поглотительно – выделительной функции полигональных клеток печени, но оно носило менее выраженный характер относительно предыдущей группы.

К 12м суткам, хотя полной нормализации показателей радионуклидной гепатографии не наступало, но они были значительно лучше аналогичных показателей у больных контрольной группы в эти же сроки.

На 12 сутки по характеру накопления и распределения радиоиндикатора гепатосканограммы были значительно ближе к нормальным, чем сканограммы больных с традиционным лечением.

ДВАКТ на фоне предложенной нами терапии позволил выполнить в этой группе больных больше экономных операций. Высоких ампутаций конечности было выполнено в этой группе в 61% относительно 85% - в контроле.

Осложнения, которые наблюдались в процессе терапии больных основной группы (пневмонии – у 3 больных, септический шок – у 2, острая печеночная недостаточность – у 2, острая печеночно-почечная недостаточность – у 1, ПЭ – у 39, нагноение культи – у 4 больных) были



купированы осуществляемой комплексной терапии. Летальных исходов в этой группе больных не было.

Резюмируя полученные нами результаты исследования больных с СД, осложненным ГНПНК, можно с очевидностью утверждать о том, что практически у всех у них имеют место нарушения функционального состояния печени, степень и выраженность которых прямо зависит от длительности ГНПНК, характера гангрены и воспалительной реакции, выраженности СЭИ, уровня аммиака в крови. Включение в комплексную терапию гепатопротекторов, антиоксидантов и препаратов, блокирующих трансаминазную активность является патогенетически обоснованным и способствует оптимизации исходов такого грозного осложнения СД, как ГНПНК.

## ВЫВОДЫ

1. Декомпенсированный СД, осложненный ГНПНК практически в 100% случаев протекает с нарушением многочисленных функций печени, выраженность которых находится в прямой зависимости от продолжительности гнойно – воспалительного процесса, степени эндогенной интоксикации и уровня аммиака в крови.
2. Выраженные нарушения функции печени с развитием ПЭ более чем в 70% случаев у больных с синдромом ДС связаны с комплексным воздействием на печень самого сахарного диабета, ГНПНК, СЭИ и лекарственной терапии.
3. У больных с СД, осложненным ГНПНК наиболее выраженным изменениям подвержены мочевиносинтезирующая, белковообразовательная, поглотительно – выделительная и детоксикационная функции печени. Практически все эти изменения носят функциональный характер, несмотря на повышение трансаминазной активности, указывающей на некробиотические изменения в печени и потенциально обратимы.
4. Мониторинг функций печени у больных с СД, осложненным ГНПНК позволяет оперативно регистрировать происходящие расстройства. Своевременное использование в терапии средств, улучшающих печеночный кровоток, гепатопротекторов и купирующих септический каскад (антиоксиданты и купирующие трансаминазы), способствует регрессу нарушений печеночных функций.
5. Длительная внутриартериальная терапия (ДВАКТ), осуществляемая на фоне гепатотропной терапии способствует снижению числа калечащих высоких ампутаций нижних конечностей почти на 25%.
6. Включение в комплексную терапию гепатопротекторов, антиоксидантов, препаратов, блокирующих трансаминазную активность, является патогенетически обоснованным и способствует оптимизации исходов такого грозного осложнения СД, как ГНПНК.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С увеличением сроков ГНПНК (>25 суток) у больных с сахарным диабетом повышается частота и тяжесть поражения печени с выраженной ПЭ, что коррелирует с показателями МСМ, аммиака в крови и настоятельно требует включения в комплексную терапию гепатопротекторов и средств, купирующих септический каскад.
2. Пролонгированная нормоволемическая гемодилюция со значениями венозного Ht в пределах 30 – 35%, осуществляемая в до (3 суток) и послеоперационном (2 – 3 суток) периоде, является эффективным методом локальной терапии больных с синдромом ДС.
3. Для снижения аммиачной интоксикации и с целью гепатопротекторного эффекта у больных с синдромом ДС исключительно показан препарат Гепа – Мерц (L – орнитин L - аспартат), необходимые дозы которого рассчитываются по предложенной нами формуле
 
$$\text{НДГМ} = \frac{\text{ДДГМ} \times \text{ОЦКф} \times \text{АГф}}{\text{ОЦКд} \times \text{АГд}}.$$
4. Использование в терапии больных СД, осложненном ГНПНК гепатопротекторов, антиоксидантов, и средств, блокирующих трансаминазную активность, делает более безопасным проведение ДВАКТ, а последний сокращает число калечащих высоких ампутаций нижних конечностей почти на 25%.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я. Некоторые узловые вопросы физиологии и патофизиологии печеночного кровотока. //Актуальные вопросы физиологии кровообращения. Сб. науч. трудов. Симферополь 1980. С. – 5 – 14.
2. Аваков В.Е., Чутбаев А.Х., Нурматов У.Б., и др. Состояние центральной гемодинамики и печеночного кровотока у больных перитонитом в послеоперационном периоде, в зависимости от тяжести эндотоксемии. //Мед. Журнал Узбекистана 1992. №6. С. 37 – 39.
3. Акатов А.К. //Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. - 1997. - №7. С. 3 - 8.
4. Александров Н.Г., Мусашайхов Х.Т., Уринов А.Я., Ногай С.Г., Нейман Г.В. Способ физико-химической коррекции раневого процесса у больных сахарным диабетом. //Материалы республиканской конференции с международным участием «Раны и раневая инфекция». Андижан. 1995. С. 22.
5. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленьякая Т.М., Смирнова Н.Б., Токмакова А.Ю., Шестакова М.В., Лебедев Н.Б. Осложнения сахарного диабета. // Москва, Медицина, 1995. 44 С.
6. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Основы организации специализированной терапевтической помощи больным с синдромом диабетической стопы. //Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. Москва, 2001. С. 73 – 80.
7. Ахунбоев М.И., Мамутова С. К. Модифицированная классификация «Диабетической стопы». //II международный конгресс диабетологов Центральной Азии. Тез. докл. Ташкент. - 1996. С. 40.
8. Бабаджанов Б.Д. Кротов Н.Ф., Исламов М.С., Камолов Т.Т., Бабабеков А.Р., Жанабаев Б.Б. Длительная внутриартериальная катетерная терапия

в лечении диабетической гангрены нижних конечностей. //Центрально – Азиатский Медицинский Журнал Том 1. №3. 1993. С. 56 – 61.

9. Бажанов Н.Н., Щербатюк Д.И. Некоторые пути совершенствования лечения больных с флегмонами челюстно – лицевой области. //Стоматология 1992. 4. 34 – 36.
10. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. //Терапевтический архив. 1999.№10. С. 5 - 12.
11. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Клиническая гепатология и панкреатология. //В мед А. - 2001.
12. Белицкий А.Г. Комплексное лечение гнойных заболеваний мягких тканей у больных сахарным диабетом. //Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1997.
13. Бенсман В.М., Мехта С.К. «Предотвращение ампутации конечностей у больных с осложнениями «Диабетической стопы». //Хирургия. 1999. 10. 49 – 52.
14. Береснев А.Б., Гримайло С.В. Определение степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации в оценке эффективности хирургического и консервативного лечения больных циррозом печени. //Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. Харьков. 1988. С. – 25 – 27.
15. Береснев А.Б., Гримайло С.В. Хирургия печени, внепеченочных желчевыводящих путей и поджелудочной железы. //Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. Харьков. 1998. С. 24-25.
16. Береснев А.В., Гримайло С.В. , Бублик В.В., и др. «Спорные вопросы хирургического лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени». // Тез. докл. IV Всесоюз. симпоз. Ташкент 1988. – С. 32 – 33.
17. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. //Рига. 1984.
18. Богомолова Н.С., Ерамишанцева А.К., Данилянц Э.В., и др. //Хирургия. 1997. - №1. – С. 70 - 71.

19. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей //Под ред. В.Т.Ивашкина. -М: «Издат. Дом « М - Вести». 2000.
20. Брискин Б.С., Тартаковский Е.А., Гвоздев Н.А. и др. Лечение осложнений «диабетической стопы» //Хирургия. – 1999. – 10. – С. 53 – 56.
21. Брискин Б.С., Тартаковский Е.А., Гвоздев Н.А., и др. Лечение осложнений «диабетической стопы». // Хирургия 1999. 10. 49 – 52.
22. Брюнелли Е.Б., Мельникова В.П. Состояние печеночного кровотока у больных сахарным диабетом по данным тепловидения. //Патология внутренних органов при нейрогормональных и обменных нарушениях. С. Петербург 1998. С. 41 – 45.
23. Буеверов А.О., Лекарственные поражения печени как причина внутripеченочного холестаза. //Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2005. №6.
24. Вайман М.А., Аваков В.Е. Критические и неотложные состояния в медицине. //Москва «Вече». 2003. С – 243 – 270.
25. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Севостьянов О.А. и др. «Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных» //Анестезиология и реаниматология. 1985. № 1. С. 36-38.
26. Газетов Б.М. //Медицинская интраскопия: Диспансеризация, диагностика. //М. 1995 – С. 204 – 207.
27. Газетов В.М., Калинин А.П. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом. //М.: Медицина. - 1991.
28. Галактионов С.Г., Цейтин Б.М. и др. Пептиды группы «Средние молекулы» //Биоорганическая химия. 1984.10. 1. С. 5-71.
29. Генных С.Н., Грушецкий Н.Н. Особенности течения гнойно-некротических процессов при сахарном диабете. //Хирургия №5. 1993. – С. – 28 – 31.
30. Георгадзе А.К. Хирургические заболевания и сахарный диабет. //М., 1989. С. 66 - 69.

31. Григорьев П.Я., Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени).  
Диагностика, лечение, и профилактика. //БОП, Том 4, №1, 2002, С. 22-25.
32. Гришина Т.И., Станулис А.И., Жданов А.В., и др. Иммунокоррекция полиосидонием в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. //Иммунология №5. 2000. С. 32 - 34.
33. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В. с соавт. Особенности диагностики и лечения диабетических поражений стоп. // Хирургия - 1999. №10. С. 39 – 43.
34. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В., Комелягина Е.Ю., Мамонтова Е.Ю. Синдром «Диабетической стопы». //Методическая рекомендация, Москва., 2000. – 38 С.
35. Данилянц Э.В., Кадошук Ю.Т. //Хирургия. -1987. №12. С. 66-69.
36. Дегтярева И.И. //Заболевание органов пищеварения. Киев. 1999. С. 216-231.
37. Дедов И.И. // Сахарный диабет. 1998. №1. С. 7 – 18.
38. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром «диабетической стопы». //М. Медицина, 1998. 314 С.
39. Демидова И.Ю., Глинкина Н.В. Перфилова А.Н. Сахарный диабет типа 2 (патогенез и лечение). //Консилиум – медикум. -2000. 5. том 2 . С. 13-17.
40. Евдокимова А.Г. Индикаторы функций печени. //Цит. по С.Д. Подымовой. 2000.
41. Жанабаев Б.Б., Камалов Т.Т., Бабабеков А.Р. //Роль микрофлоры в течении гнойно-некротического поражения стопы у больных сахарным диабетом. //Патология. 1997. №1. С. 23 – 24.
42. Заболевания печени и желчевыводящих путей. //«Здоровье» №8. М. 2002.
43. Зверева Я.С., Дубинкин И.В., Болдырева М.Н., и др. Иммунологические и иммуногенетические аспекты сахарного диабета 1 типа при клинической манифестации заболевания в разных возрастных группах. //Иммунология. 2001. №5. С – 45 – 50.

44. Зебелин А.С., Милягин В.А., Усай Л.И. Влияние эндогенной интоксикации на состояние печени у больных флегмонами лица и шеи. //Стоматология. 1997. №2. С 33 – 35.
45. Земляной А.В., Пальцин А.А., Светухин А.М. с соавт. Обоснование к вариантам тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм «диабетической стопы». //Хирургия. 1999. №10. С. 44 – 48.
46. Зналянский В.А. с соавторами. «Применение лечебно – профилактических препаратов, изготовленных на основе сорбентов». //Метод. Рекоменд. К 1996. с 14.
47. Иванов Г.Г., Сыркин А.Л., Дворников В.И., Николаев Д.В. и др. Биоимпедансный анализ в оценке водных секторов организма. //Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. 1999. № 2. С. 41-47.
48. Ивашкевич Г.П., Вучв Г.П., Хелика А.С. Происхождение интоксикации при гнойном перитоните. //Хирургия. – 1997. - №11. – С. – 74 – 77.
49. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: //Руководство для врачей. М–Вести, 2002. – 416 с.
50. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. // Русс. мед. журнал. Болезни органов пищеварения. -2001. Том 3. №1. С. 21-25.
51. Измайлов Г.А., Терещенко В.Ю., Измайлов С.Г., и др. Комплексное лечение гнойно-некротических поражений мягких тканей и гангрены нижних конечностей у больных сахарном деабетом. //Хирургия. 1998. № 2. С. 39-42.
52. Калинин А.П., Газетов В.М. Гнойно – некротические поражения стопы при сахарном диабете. //Сов.мед. 1986; 1: С. 45 – 52.
53. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д., Исламов М.С. «Современные аспекты патогенетического подхода к лечению диабетической гангрены нижних конечностей». //Хирургия Узбекистана. 2000. №3 С. 55 – 57.



54. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д., Исламов М.С., и др. Отдаленные результаты применения длительной внутриартериальной катетерной терапии при лечении диабетической гангрены нижних конечностей. //Хирургия Узбекистана. – 2001. - №2. – С. – 24 – 27.
55. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д., Исмаилов А.С., Тешаев О.Р., Жанабаев Б.Б. Новый метод резекции стопы при диабетической гангрене нижних конечностей. //Материалы республиканской конференции с международным участием «Раны и раневая инфекция». Андижан. 1995, 20-21 апрель. - С. 24.
56. Каршиев Х. Острые гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и их лечение с учетом функционального состояния печени: //Автореф. дисс. к. м. н. Ташкент 1991.
57. Кедров А.А., Строев Ю.И. //Терапевтический архив – 1993. №1. – С. – 65 – 70.
58. Ким А.Ю., Гольдберг О.А., Морозов Ю.И. Особенности течения раневого процесса при I и II типе сахарного диабета // Хирургия. 1998. №5. С. 46 - 47.
59. Колесников И.С., Лыткин М.И., Тищенко М.И., Интегральная реография тела, как метод оценки состояния кровообращения при хирургических заболеваниях. //Вестник хирургии им. Грекова. 1981. №1. С. 9-15.
60. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Факторы риска и профилактика диабетической стопы. //Русс. мед. журнал. Том 11. -2003. С. 27-31.
61. Кривицкий Д.И., Шевнюк М.М., Мухин В.П., и др. //Клин. хир. – 1987. - №7. – С. 63 – 64.
62. Кулешов Е.В., Горюнов А.И. Использование полярографии для установления границ некроза мягких тканей у больных сахарным диабетом. // Клиническая хирургия. - 1991. - N 3.- С.11-12.
63. Кураева Т.Л., Тетеркова В.А., Носиков В.В., и др. // Сахарный диабет 1998. – С. 34 – 40.

64. Курбангалиев С.М. Гнойная инфекция в хирургии М. 1985.
65. Лебедева Р.Н., Абакумов В.В., Третьякова Е.С., Свирщевский Е.Б. Вопросы патологической физиологии и диагностики острого печеночно-почечного синдрома в хирургии. //Анестезиология и реаниматология – 1984. – № 5. – С. 30 – 33.
66. Лохвицкий СВ., Исмаилов Ж.К., Морозов Е.С. Хирургия гнойной раны стопы //Хирургия. - 2001. №3
67. Максимов Ю.М., Быстрицкий А.Л. Аспирационно – промывная система при лечении абсцессов и флегмон мягких тканей. // Ташкент. 1986. С.130.
68. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. //М. Медицина. 1970. С. 324.
69. Международное Соглашение по Диабетической стопе. 2000 г.
70. Минкин С.А. Регуляция сердечного ритма и функциональная активность миокарда у больных сахарным диабетом I типа. //Автореф. к.м.н. Москва, 1986 г.
71. Мищенко Б.П., Логинова Л.И., Марин А.И. Экспериментальное обоснование метода определения общего печеночного кровотока. Экспериментальная сердечно – сосудистая хирургия. // М. 1989. С. – 71 – 74.
72. Могош Г. Острые отравления: //Диагноз. Лечение: Пер.с. рум. Бухарест, 1984.
73. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. №2 стр.25.
74. Надинская М.Ю., Подымова С.Д. Гепа – Мерц в лечении печеночной энцефалопатии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999. №1. С. 53 – 58.
75. Натан Д.М. Лечение сахарного диабета II типа. //Международ. журнал мед. практики. -1999. №9. С. 21-25.

76. Неймарк М.И., Калинин А.П., Интенсивная терапия осложненной диабетической стопы. //Проблемы эндокринологии. 2000 . №5. С . 29-32.
77. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикации в практике интенсивной терапии. //С - Петербург. 1993.
78. Огай В.И. Комплексная оценка эндотоксемии при перитоните, её динамика в процессе корригирующей терапии. //Автореф. дисс. к.м.н. 1987.
79. Оруджева С.А., Звягин А.А., Сашурина А.П., Чистов А.С. Выбор метода анестезии у больных с гнойной хирургической инфекцией на фоне сахарного диабета. // Хирургия, 1999. № 10, С. 65 – 68.
80. Осинцев Е.Ю., Слободской А.Б., Партасов А.Н. Лечение гнойных осложнений диабетической стопы. // Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. Москва, 2001. С. 150 - 152.,
81. Песков О.Д. Диагностическая значимость и эффективность антиоксидантной терапии гнойно-воспалительных заболеваний при сахарном диабете. // Материалы I Конгресса ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, 1996. Ташкент, 16 – 18 октябрь. - С. 43.
82. Подымова С.Д. Болезни печени. // М.: Медицина, 1998. С. 704.
83. Подымова С.Д. Болезни печени. // Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.
84. Помелев В.С., Жумадинов Ж.Ш. Синдром полиорганной недостаточности в хирургии. //Хирургия 1990; 7: 158 – 161.
85. Ройтберг Г.Е., Полунина Т.Е. Заболевания печени и желчевыводящих путей. //«Здоровье» №8. М. 2002.
86. Романов Н.И., Горелик И.И., Атаманова Л.М и др. //Актуальные вопросы санаторно – курортного лечения. М., 1996. С. 19 - 21.
87. Светухин А.М., Земляной А.В. Хирургические подходы в тактике лечения гнойно – некротических форм диабетической стопы. //Труды научно – практической конференции: Современные аспекты

диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. - М., 1996. – С. 167 – 177.

88. Светухин А.М., Земляной А.Б., Истратов В.Г., Короткина Р.Н., и др. Вопросы патогенеза и тактики комплексного хирургического лечения гнойно некротических форм синдрома диабетической стопы //Хирургия. №3 2003. С. 85 – 88.
89. Светухин А.М., Земляной А.Б., Чупин А.В., Истратов В.Г., Чистов А.С., Сашурина Л.П., Прокудина М.В. Комплексный подход к лечению «диабетической стопы». // Материалы республиканской конференции с международным участием «Раны и раневая инфекция». Андижан. 1995, 20-21 апрель. С. 26.
90. Светухин А.М., Прокудина М.В. Комплексное хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы. // Хирургия, 1998. № 10, С. 64 – 67.
91. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. М., - 1987.
92. Строверов А.Т. – цит. по В.Е. Авакову. //Дифференциально-диагностические таблицы, номограммы, формулы и расчеты, используемые в практике интенсивной терапии. Ташкент. 1992. С. 46-47.
93. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю., Кононов И.Н. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение. //Журнал фармакологии.2002. с.22-23.
94. Тищенко М.И. Количественная оценка артериального тонуса по интегральной реограмме тела. // Материалы I Всесоюзного симпозиума по реоплетизмографии. 1979.. С. 49-50.
95. Тищенко М.И. Сеппен М.А., Суркова В.В. Дыхательные изменения ударного объема левого желудочка здорового человека. //Физиологический журнал СССР. 1973. №3. С.459-464.
96. Ткачук Г.В. Диагностика и комплексное лечение поражения сосудов при сахарном диабете. //Автореф. дис. канд. мед. наук. Киев. 1992.

97. Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы, диабетическая остеоартропатия. //Врач. 2001. №1. С. – 12 – 15.
98. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Ранняя диагностика и критерии дифференциальной диагностики различных клинических форм синдрома диабетической стопы в эндокринологической практике. //Труды научно-практической конференции "Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом". Москва. 1996. С. 199-204.
99. Топорков А.С., Алгоритм диагностики и лечения токсических и алкогольных поражений печени. // Русский медицинский журнал. 2004.
100. Уманский М.А., Пинчук Л.Б. Синдром эндогенной интоксикации. //Киев: Здоров'я, 1989. С. – 216.
101. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. //М. Медицина., 1998. С. 304.
102. Хуршидян А.Г. //Казан. мед. журн. – 1998. – Т. 59. №4. – С. 237 – 259.
103. Челенко В.В., Кутушев Ф.Х. Эндогенная интоксикация в хирургии. //Вестник хирургии 1990; 4: 3 – 8.
104. Цодиков Г.В., Богомоллов П.О. Печеночная энцефалопатия: патологические основы терапии. //Болезни органов пищеварения. Том 5. №2. 2003. С. 1-9.
105. Челенко В.В., Кутушев Ф.Х. Эндогенная интоксикация в хирургии. //Вестник хирургии 1990; 4: 3 – 8.
106. Шаргородский А.Г., Губин М.А., Харитонов Ю.М., Елькова Л.Н. Современные проблемы прогнозирования и раннего выявления одонтогенного сепсиса. //Актуальные проблемы стоматологии: Сб. научных трудов Смоленской государственной академии. Смоленск 1995; 76 – 80.
107. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. //Пер. с англ. Под ред. З.Д.Апросиной, Н.А.Мухина.– М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.

108. Шиманко И.И., Галстухов А.В. Галкина Г.С. //Вестник академии наук 1988. №9 С. 39 – 43.
109. Advances of ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. //Amsterdam, 1988. P. 615.
110. Albert S.N. Blood Volume and Extracelular Fluid Volume. //Springfield., 1971.
111. Ali SM, Basit A, Sheikh T, Mumtaz S, Hydrie MZ. Diabetic foot ulcer prospective study. // J. Pak. Med. Assoc. 2001, № 2. P. 78 - 81.
112. Amodio P., del Piccolo T et all., Clinical feturesand survival of cirrotic patients with subclinical cognitive alterations by the number connection test and computerized psychometric tests. //Hepatology. 1999. № 29. P. 1662-1667.
113. Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? // Diabetes Metab. Res. Rev. 2000, № 1. P.75-83.
114. Armstrong D.G, Nguyen H.C, Lavery L.A, van Schie C.H, Boulton A.J, Harkless L.B. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. // Diabetes Care. 2001, № 6. P. 1019 -1022.
115. Assal J.Ph, Alivisatos I.J., Halimi D.: Foot Care. //The Teaching Letters. 2003. P. 50–53.
116. Bellaro G., Cotellesse R., Cargano E. et. al. //Acta chir. belg. 1992. - №2. – P. 133 - 136.
117. Blei A.T. Helicobacter: adverse effects on the brain? //Gut 2001; 48:590–1.
118. Bogomolov P., Isakov V. Abnormal gydrogen breath test in papients with NASH. //AASLD single topic Conferense nonalcoholic steatohepatitis – Nash. P.131.
119. Boulton A.J.M.: The Pathogenesis of Diabetic Foot Problems: an overview. //Diabetic Medicine. 1986.13. P. 12–16.

120. Boulton A.J.M, Franks C.I., Betts R.P., et al : Reduction of abnormal foot pressures in diabetic neuropathy using a new polymer insole material. //Diabetes Care 7: 42–46, 1984.
121. Boulton A.J.M., Hardisty C.A., Betts R.P., et al : Dinamic foot pressure and other studies as diagnostic and management aids in diabetic neuropathy. //Diabetes Care 6: 26–33, 1983.
122. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. //Semin. diagn. Pathology., 1998. 15., P. 246-258
123. Capelli – Schellpffefer M: Philipson L.H Foot disease in diabetes. //N. Engl. J. Med. 1995. Jan 26: 332 (4): 270.
124. Cardellini – Cangiano P., James J.H. et al. Effect of ammonia on amino acid uptake by brain micro vessels // J. Biol. Chem. – 1984. – Vol. 259. – P. 5295 – 5300.
125. Cavanagh P., Ulbrecht J., Caputo G. New developments in the biomechanics of the diabetic foot. // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2000. W 1. – P. 6-10.
126. Chesta J. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. //Hepatology. 1993. 17. 828–52.
127. Childs M.B. Foot care the diabetic patient. //J. Vasc. Nurs. 1994. №3. P. 65-67.
128. Christle S.U., Miller J.Y., Fatty liver in adult cellular disease. //Dtsch. Med. Wschr., 1999., 124., 691-694.
129. Clements R.S.: Diabetic neuropathy :new concepts of its etiology. //Diabetes 28: 604–611.
130. Coffman J.D.: Total and nutritional blood flow in the finger. //Clin. Sci. 1972. 42: 243–250.
131. Cohen I.: Peripheral vascular disease in the diabetic foot. In « Management of the Diabetic Foot». //Edited by Marc A.Brenner, Williams & Wilkins, 1987, pp.87–91.
132. Cooper A.J.L., Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia // Physiol. Rev. – 1987. – Vol. 67. – P. 435 – 440.

133. Dogago – Jeck S., Santiago J.V. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. // Arch. Intern. Med. – 1997. 157: 1802-17.
134. Deheus M.A., Van Putten, Schaper N.C. «The Clinical Examination of the Diabetic Foot in Daily Practice.» //Diabetic Medicine; 13: S55–S57; 1996.
135. Dyck P.J.: The near future direction of research and medical care of human diabetic neuropathies. //Neuroscience Research Communication. 1997. Vol. 21, № 1. P.5–12.
136. Editorial: Hypoglycemic peripheral neuropathy. //Lancet I: 1447–1448, 1982.
137. Edmonds M. E, Van Acker K.: Education and the Diabetic Foot. //Diabetic Medicine, 1996; 13: S61–S64.
138. Ellenberg M., Rifkin H. etc.: Diabetes Mellitus: //Theory and Practice ed.3. 1983. P. 777.
139. Fernandez O.U.B., Canizares J.J. Acute hepatotoxicity romingestion of yellow phosphoris containing fireworks. //J. Clin. Gastroenterology., 1995., 21., 139-142.
140. Finegold S.M.,George W.L., Milligan M.E. // Anaerobic infections, part I. Dis. Mon. 1995. Vol. 31. P. 17.
141. Gabbay K.H.: The polyol pathway and the complications of diabetes. //N. Engl. Med. 1976. 288: 831–836.
142. Garthnaite I., Charles S., Chess–Williams R.: Endothelium–derived relaxing factor release on activation of NMDA reseptors suggests a role as intercellular messenger in the brain. //Nature 1988; 336: 385–388.
143. Gefen A, Megido-Ravid M, Azariah M, Itzhak Y, Arcan M. Integration of plantar soft tissue stiffness measurements in routine MRI of the diabetic foot. // Clin Biomech. 2001, № 10. – P. 921-925.
144. Gerok W., Haussinger D. Ammonia detoxication by the liver: New concepts of glutamin and urea synthesis // Brunner H. Thaler Hepatology. – N.Y., 1985. – P. 211 – 221.



145. Goldenheim PD. Foot disease in diabetes. // N Engl J Med, 1995. - № 4. - P.269.
146. Gratz K.F., Weimann A., Diagnostic van Ibertumoren – wann ist die Szintigraphie von bedeutung? //Sbl. Chir., 1998., 111-118.
147. Hashem E.L. – Serag. // Gastroenterologi. Medicus Amegus 2004. №2. P. 31 – 38.
148. Haussinger D., Maier K.- P. Hepatische Enzephalopathie. //Thieme Verlag, 1996. P. 88.
149. Hekam K. et all. Effect of in vivo treatment with ornithin – aspartate heapa – merz on the activity and expression of superoxidedismutase SOD in patients with cirrhosis of the liver. //Hepatology. 1991. №11. P. 75 - 81.
150. Hill SL, Holtzman GI, Buse R. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. //Am. J. Surg. 1999. № 4. P. 282-286.
151. Hissink R.J, Manning H.A, van Baal J.G. The mabal shoe, an alternative method in contact casting for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. // Foot Ankle Int. 2000, № 4. P. 320-323.
152. Huizenga J.R., van Dam G.M., gips C.H . Arterial ammonia with blood Ammonia Checker II and with indophenol reaction to assess presence of hepatic encephalopathy. //Chim. Acta. 1996. №15. P. 75 – 82.
153. Iwatsuri S., Esquivel C. O., Gordon R.D. et. al. // Seminars in Liver Dis. – 1985. – Vol. 202. N 4. P. 325 – 328.
154. Jeffcoate W., Macfarlane R.: The diabetic foot. In The Diabetic Foot– All illustrated guide to management. //Chapman & Hall Medical, USA, 1995. P.20.
155. Jeffcoate W.J., Macfarlane R.M., Flichter E.M The description and classification of diabetic foot lesions. // Diabet Med. 1993. N 7. P. 676-679.
156. Katsilambors N. L., Tsapogs P.C., Brvanitis M.P. Risk Factors for Lower Extremity Arterial Disease in Non–insulin–dependent Diabetic Persons. //Diabetic Medicine, 1996; 13: P. 243– S246.

157. Kihara M., Zollman P.J., Smithson I.L. et al: Hypoxic effect of exogenous insulin in normal and diabetic peripheral nerve. //Am. J. Physiol.1994. P. 980–985.
158. Kircher G., Nilius R., Held C. Et al. Therapeutic efficacy of L – ornithine – L aspartate infusion in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy; results of a placebo – controlled, double – blind study //Hepatology. 1997. №6. P. 1351 - 1360.
159. Knebel. B. et all. «Defect of insulin and IGF – I action et receptor and postreceptor level in a patient with type A syndrome of insulin resistance». //Biochem. And biophys. Res. Commun. 1997. 234. №3. P. 626 – 630.
160. Kuntz E. Fatty liver – a morphological and clinical review. //Med. Welt., 1999., 50., 406-413.
161. Kwon A.N., Matsui Y., Ha – Kawa s.k., Kamiyana Y. Functional hepatic volume measured by technetium - 99m – galactosyl – human serum albumin liver scintigraphy. //Amer. J. Gastroenterol., 2001.. 96., 541-546.
162. Laing P.: Diabetic Foot Ulcers. //The American Journal of Surgery. Vol. 167, № 1A (Suppl.). Jan. 1994, P. 31–36.
163. Langer L., Fagerberg S.E., Johnsen Ch. //Acta Med. Scand. – 2000, Vol. 191. P. 17 – 20.
164. Lebrec D., Ginily N. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patient with cirrhosis and refractory ascites. //J. Hepatol. 1996; 25:135–44.
165. Levy P.: Epidemiology and Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease. //Clin. Cornestone. 2000. 5. 1–15.
166. Lorber D.: Neuropathy and the diabetic foot. In Marc A. Brenner Managemant of the Diabetic Foot. //a Waverly Company, USA, -2002. P.18–46.
167. M. A. de Heus – Van Putten., Schaper N.C. The clinical examination of the Diabetic Foot in Daily Practice. // Diabetic Medicine., 1996., 13., 55-57.

168. Marchesini G., Brizy M., et al. Association nonalcoholic fatty liver diseases with insulin resistance. // Amer. J. Med. 1999., 107., 450-455.
169. Margolis D.J, Kantor J, Santanna J, Strom B.L, Berlin J.A. Risk factors for delayed healing of neuropathic diabetic foot ulcers: a pooled analysis. // Arch Dermatol. 2000, № 12. P. 1531-1535.
170. Mc-Neely M.J., Boyko E.J., Ahroni J.H. et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risk? //Diabetes Care. 1995. Feb; 18 (2): 216-9.
171. Meijer J.W, Trip J, Jaegers S.M, Links T.P, Smits A.J, Groothoff J.W, Eisma W.H. Quality of life in patients with diabetic foot ulcers. //Disabil Rehabil. 2001, № 8. – P. 336-340.
172. Minur G. Y., Sherman T.A., Shaffer E.A., Kelly S.K. // Hepatology. – 1986. – Vol. 6, №10 – P. 73 – 78.).
173. Misra A.K, Baxi M, Agarwal A, Mishra A, Agarwal G, Mishra SK. Post-renal transplant diabetic foot lesions: do they need to be treated differently? //J Diabetes Complications. 2001. № 6. P. 336-337.
174. Moncada S., Polmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. //Pharmacol. Rev. -1991. 43. P. 109-141.
175. Mulder G.D. Evaluating and managing the diabetic foot: an overview. //Adv. Skin Wound Care. 2000. № 1. P. 33-36.
176. Nathan D.M. Some answers, more controversy, from UKPDS. // United Kingdom Prospective Diabetes Study. Lancet. - 1998. 352: 832-3.
177. Nilius R., Kircheis G. Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur therapeutischen Wirksamkeit von L – Ornithin – L – Aspartat Infusionskonzentrat bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatischer //Enzephalopathie. – PMI Verlag. 1992. P. 95 - 113.
178. Palumbo P.L., Melton L.J.: Peripheral vascular disease and diabetes. //In Diabetes in America, Harris M.I., Hamman R.F., 1985, P. 1-21.

179. Peter – Riesch B., Assal J–Ph., Reiber G.: Pivotal events: a neglected field of factors leading to major diabetic foot complications. //Diabetologia, 1996; 39, Suppl.1, P.265.
180. Peters E.J, Lavery L.A. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. // Diabetes Care. 2001, № 8. P. 1442-1447.
181. Plummer E.S; Albert S.G. Foot care assessment in patients with diabetes: a screening algorithm for patient education and refferal. //Diabetes Educ 1995 Jan – Feb; 21 (1) : 47 – 51.
182. Popper H., Schaffner F. Die Leber: Structur und Funktion. // Stuttgart. 1991.
183. Raabe W. Neuronal effects of ammonia. Advances of ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. //Elsevier Science Publishers B.V., 1988. – P. 349 – 356.
184. Reiber G.E. The Epidemiology of the Diabetic Foot Problems. //Diabetic Medicine Supple 1 1999; 13: 1: 6 – 11.
185. Ricard J.L: Parer – Richard C; Daures J P; Clouet S; and others Effect of topical basic fibroblast growth on the healing of chronic diabetic neuropatic ulcer of the foot. //A pilot, randomised double – blind, placebo – controlled study. Department of diatetics and Diabetology, Cantre Medical. Le Grau du Roi, France. Diabetes Care 1995 Jan: (1): 64 – 9.
186. Rubka J. The Saint Vincent Declaration call for increased care of diabetics //Vnitr Lek. 1993. N 10. P. 1028-1031.
187. Schiano T.D, Black M. Induced and toxic liver disease Handbook of Liver Disease. //Churcill Livingstone, 1998, p 103-123.
188. Sims D., Cavanagh P., Ulberecht I. Risk factors in the Diabetic Foot Ricognition and management. // Physical Therapy. 1988., Vol. 68. № 12.
189. Spallone V., Uccioli L., Menzinger G.: Diabetic autonomic neuropathy. //Diabetes Metabolism Reviews. 1995; Vol. 11. № 3: P. 227–257.
190. Steffen E. K., Hentges D.J. – J. Klin. microbial. – 1981. Vol. 14. – P. 153 – 156.

191. Stevens M.I., Feldman E.L., Green D.A.: The aetiology of diabetic neuropathy: the combined role of metabolic and vascular defects. //Diabetic Medicine; 1995. № 12. 566–579.
192. Sytze Van Dam P., Sweder Van Asbeck B., Willem Erkelens D. et al: The role of oxidatibe stress in neuropathy and other diabetic complications. //Diabetes Metabolism Reviews. 1995; Vol.11. № 3. 181–192.
193. Tsushima Y., Endo K. Splen enlargement in patients with nonalcoholic fatty liver. //Dig. Dis. Sci. 2000., 45., 196-200.
194. Teichraber U.K.M., Jebel M., Benter T., Manns M.S. Duplexsonographische. Characterisierung des Jebervenensflusces bei Jesunden Ultraschall in Med. //Med. 1997., 18., 267-271.
195. Turner R., Stratton I., Zimmer P., et. al. //Diabetologia. 1995. Vol. 38. Suppl. A. 78.
196. Veves A., Uccioli l., Manes C. et all. Comparision of risk factors for foot problems in diabetic patients attending teaching hospital outpatient clinics in four different European states. //Diabetic Medicine. 1994., 11., 709-711.
197. Vinik A.I., Liuzze F.I., ets. Diabetes neuropathy. //Diabetes Care. 1992. 15: 1926–1975.
198. Walsh C.H.: A Healed Ulcer: What now? //Diabetic Medicine. 1996; 13. P. 58–60.
199. Warren – Perry M. J et all. “A novel point mutation in the insulin gene giving rize to hyperinsulinemia”// Biohem J., 1996, 313, №1. p 259 – 268.
200. Yagihashi S.: Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. //Diabetes Metabolism Reviews 1995; Vol.11. № 3: 193–225.